

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО НОЗОЛОГИИ «ЦИРРОЗ И ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ»

Ташкент – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГУ «РСНПМЦХ

им. акад. В. Вахидова»

С.И. Исмаилов

« _____ » _____ **2025 год**



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ «ЦИРРОЗ И ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ»

Ташкент - 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗ И
ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ»**

Ташкент - 2025

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10		МКБ-10	
K70.3	Алкогольный цирроз печени	DB93.1	Цирроз печени
K70.9	Алкогольный цирроз печени, неуточненный	DB96.1Z	Первичный билиарный холангит, неуточненный токсический цирроз
K71.7	Токсическое поражение печени	1A62.2Y	Сифилитический цирроз
K74.3	Первичный билиарный цирроз печени	DB94.3	Алкогольный цирроз печени
K74.4	Вторичный билиарный цирроз печени	DB93.Y	другой уточненный Фиброз или цирроз печени
K74.5	Билиарный цирроз печени неуточненный	DB93.21	Цирроз печени, связанный с патологическим накоплением меди
K74.6	Другой и неуточненный цирроз печени	CA25.Z/DB93.1	Цирроз печени при неуточненном кистозном фиброзе
		1E51.2	Хронический гепатит D цирроз, связанный с гепатитом D
		DB95.5	Лекарственное или токсическое поражение печени с развитием фиброза или цирроза печени
		DB92.0/DB93.1	Неалкогольная жировая болезнь печени без стеатогепатита, на стадии цирроза печени
		DA26.00	Варикозное расширение вен пищевода с кровотечением при фиброзе / циррозе печени

	DA26.01	Варикозное расширение вен пищевода без кровотечения при фиброзе / циррозе печени
https://mkb-10.com/index.php?pid=10360 https://mkb-10.com/index.php?pid=1128 https://mkb-10.com/index.php?pid=10331 https://mkb-10.com/index.php?pid=16325 https://mkb-10.com/index.php?pid=3318	https://icd.who.int/ct/icd11_mms/ru/release	

Дата разработки и пересмотра протокола: Данный протокол был разработан в 2025 году, планируемая дата пересмотра: 2028 году.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова»

Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов

Руководитель рабочей группы	Исмаилов Сайдимурат Ибрагимович Директор ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова», д.м.н., профессор
Ответственные исполнители	Байбеков Ренат Равильевич руководитель отделения гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени №2 ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова», консультант Министерства Здравоохранения

	Республики Узбекистан по трансплантации печени, доктор философии (PhD), СНС
	Файзуллаев Охунжон Абдусаттарович Заведующий отделением гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени №2 ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова»

Рецензенты

Рецензенты:	Лищенко Алексей Николаевич - заведующий отделением скорой медицинской помощи ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, доцент кафедры хирургии №1 Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУе высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет", к.м.н., Краснодар, Российская Федерация
	Туракулов Уктам Нурмаатович – д.м.н., доцент кафедры Хирургии №1 при центре развития профессиональной квалификации медицинских работников

Обсуждение клинического протокола было проведено на заседании Ученого Совета ГУ «РСНПМЦХ имени академика В. Вахидова» - протокол №2 от 15.03.25г.

Техническая экспертная оценка и редактирование:

1. Руководитель отделения Гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени №1, главный хирург при Министерстве Здравоохранения РУз д.м.н. профессор - Акбаров Миршавкат Миралимович.

2. Руководитель отделения Взрослой кардиохирургии д.м.н. профессор – Алиев Шерзод Махмудович.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

Оценка приемлемости и используемости в практике клинических протоколов проведено совместно с представителями практического звена здравоохранения города Ташкента и Ташкентской области.

Практикующие врачи:

1. врач общей практики
2. врач хирург
3. терапевт
4. детский хирург
5. гепатолог

Пользователи протокола:

- организаторы здравоохранения
- специалисты высших учебных заведений
- специалисты научно-практических медицинских центров
- специалисты ведомственной медицинской службы(МВД)
- врач общей практики
- общие хирурги
- детские хирурги
- терапевты
- педиатры

Категория пациентов в данной нозологии: пациенты в возрасте до 18 лет и старше с хронической печёночной недостаточностью, возникшей в результате вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза,

первичного склерозирующего холангита, метаболических заболеваний (например, болезнь Вильсона, гемохроматоз), злокачественных новообразований печени (гепатоцеллюлярная карцинома) и врождённых аномалий развития гепатобилиарной системы, а также пациенты с ранее выполненной трансплантацией печени.

Шкала оценки рекомендации по классам

Класс рекомендации	Определение	Значение
I	Доказано, что конкретные методы лечения/обследования/вмешательств полезны и эффективны или являются общепринятыми, а потенциальная польза очевидна по сравнению с потенциальным риском и значительно превосходит его.	Рекомендовано
II	Данные, противоречащие пользе/эффективности конкретного лечения/обследования/вмешательства и/или противоречащее мнение или неопределенность в отношении пользы/риска.	Может быть рекомендовано
IIa	Большая часть данных / мнений показывает преимущества / эффективность.	
IIb	Данные / мнения менее убедительно свидетельствуют о пользе / эффективности.	Очень осторожно
III	Информация о конкретном лечении / исследовании / процедуре / вмешательстве или единственное мнение, которое не является полезным / эффективным или о том,	Не рекомендуется

что потенциальный риск перевешивает потенциальную пользу.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования

4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

<https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=333317&dst=101584#YIZyj9UMbjvrkzCV1>

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление;

АИГ – аутоиммунный гепатит;

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода;

ВЭБ – водно-электролитный баланс;

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза;
ГД – гемодиализ;
ГКС – глюкокортикостероиды;
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
ИМТ – индекс массы тела;
КЩС – кислотно-щелочное состояние;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
МАО – макроагрегированный альбумин;
МНО – международное нормализованное отношение;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;
НПВ – нижняя полая вена;
НПР – неблагоприятные побочные реакции;
ОПН – острая почечная недостаточность;
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ОТП – ортотопическая трансплантация печени;
ПБЦ – первичный билиарный цирроз;
ПСХ – первичный склерозирующий холангит;
ПТВ – протромбиновое время;
ПТИ – протромбиновый индекс;
ПЦР – полимеразная цепная реакция;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
СД – сахарный диабет;
СЗП – свежезамороженная плазма;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СРБ – С-реактивный белок;
ТП – трансплантация печени;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ХВГС – хронический вирусный гепатит С;
ХПН – хроническая почечная недостаточность;
ЦВК – центральный венозный катетер;
ЦМВ (CMV) – цитомегаловирус;
ЧДД – частота дыхательных движений;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;
ЭКГ – электрокардиография;
анти-HLA – антитела против антигенов системы HLA;
СТР – шкала Child- Turcotte-Pugh;
EBV – вирус Эпштейна-Барр;
HAV – вирус гепатита А;
HBV – вирус гепатита В;
HCV – вирус гепатита С;
HSV – вирус простого герпеса;
HZV – вирус опоясывающего герпеса (герпеса зостер);
HLA – лейкоцитарный антиген человека;
IgG – иммуноглобулин G;
MARS – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система;
MELD – шкала Model for End-stage Liver Disease;
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк;
RAI – rejection activity index (индекс активности отторжения);
SpO₂ – сатурация кислорода.

Оглавление:

№	Название	Страница
1	Национальный клинический протокол по нозологии «Цирроз ва фиброз печени»	4
2	Национальный клинический протокол медицинских вмешательств по нозологии «Цирроз ва фиброз печени»	38
3	Национальный клинический протокол медицинской профилактики и реабилитации по нозологии «Цирроз ва фиброз печени»	93

1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 10% населения мира имеет хронические заболевания печени, что составляет более полумиллиарда (600 миллионов) человек, при этом более 20 миллионов человек по всему миру страдают циррозом и (или) раком печени. Показатель заболеваемости циррозом печени (ЦП) составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. По прогнозам ВОЗ в ближайшие десятилетия число таких пациентов увеличится более чем на 60%, что обусловлено широким распространением гепатотропных интоксикаций и вирусных поражений печени. Согласно статистике Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, показатель заболеваемости ЦП по состоянию на 2020 год составил 47,8 на 100 тысяч населения, стандартизированный коэффициент смертности по причине хронических заболеваний и ЦП составил 42,5 на 100 тысяч населения. По данным ВОЗ показатель смертности от ЦП среди населения Республики Узбекистан составил среди мужчин 46,2 на 100 тысяч населения, а среди женщин 31,7 на 100 тысяч населения.

Терминальная печеночная недостаточность - исход естественного течения многих хронических и острых заболеваний печени, врожденных и очаговых поражений печени, охватывающих различные группы населения, включая детей раннего детского возраста.

Основопологающей задачей в определении тактики лечения больных ЦП является оценка степени тяжести течения диффузного процесса в печени с прогнозом формирования его осложнений, в том числе, имеющих высокий риск фатального исхода. В современной гепатологии активно продолжается поиск универсальных критериев, включающих в себя многофакторную оценку тяжести течения и определение прогноза ЦП.

На развитие радикального лечения ЦП за последние два десятилетия серьезно повлияло широкое внедрение трансплантации печени. Количество выполняемых в год трансплантаций печени, только в США составляет 21,4 на 1 млн населения, в странах Европы данный показатель варьирует от 10,6 до 26,3, составляя в среднем 13,6, в основе своей данный вид вмешательств в этих странах носит характер

трупной пересадки (DDLT), а родственная трансплантация (LDLT) выполняется преимущественно детям с врожденными пороками развития.

Если в одних странах, успешно сочетающих использование трупной и родственной трансплантации печени, последняя предназначена почти полностью для детей, то в других - где трупное донорство по разным причинам отсутствует, родственная трансплантация приобретает определяющее значение.

Улучшение результатов пересадки печени можно связать с более тщательным отбором реципиентов, усовершенствованием хирургической техники и методов реабилитации в послеоперационном периоде. Несмотря на значительный накопленный опыт хирургические осложнения (билиарные проблемы, артериальные и венозные тромбозы) остаются основной причиной ранней летальности (10%-15%) среди реципиентов, перенесших трансплантацию печени.

Совершенствование хирургической техники, развитие методов визуализации анатомических особенностей строения печени донора, интраоперационная навигация для разделения паренхимы на сегодняшний день позволили существенно улучшить непосредственные результаты вмешательства и снизить летальность в течение первых трех месяцев после операции - с 50% в 1984 г. до 10% в 2002 г., по данным Европейского регистра трансплантации печени. Наиболее серьезной причиной летальности после ортотопических трансплантаций печени считаются сосудистые осложнения. Результаты одного из крупнейших когортных исследований AASL под руководством С.Е. Freise показали, что частота артериальных тромбозов при ортотопических трансплантациях печени от живых доноров составила 6,5%, а при ортотопических трансплантациях печени от посмертных доноров – 2,3%, частота портальных тромбозов – 2,9 и 0% соответственно.

Таким образом, показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов в большой степени зависят от особенностей хирургической тактики, нозологии и тяжести исходного состояния реципиента. Важное значение для улучшения ближайших и отдаленных результатов играет оснащение центра, подготовка специалистов трансплантологов, смежных специалистов, таких как реаниматологи, анестезиологи, патоморфологи, гепатологи, эндоскописты, эндоваскулярные хирурги.

1.1. Определение

В данных рекомендациях представлено описание технологии оказания медицинской помощи, предполагающей проведение обследований с целью выбора тактики ведения больных с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени и очаговых поражений, определения показаний для трансплантации печени, а также стабилизацию клинического состояния и оценку возможности восстановления/реабилитации больного после проведения операции ортотопической трансплантации печени от живого донора.

Категория возрастная: взрослые, дети

Пол: любой

Фаза: компенсация/декомпенсация, острая

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: плановая; неотложная; экстренная

1.2. Этиология и патогенез

Фульминантная печеночная недостаточность

Ее причиной у 30–80% больных служит вирусный гепатит, 30–50% – химические реагенты и лекарства, 5% - яды, 5% - ишемия и гипоксия печени, 5–10% – метаболические нарушения. Летальность при фульминантной печёночной недостаточности достигает 50–90%. Трансплантация печени должна быть выполнена в течение 2-3 дней до развития необратимых неврологических нарушений (уровень доказательности II-B).

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени

Наиболее частым показанием к трансплантации печени у взрослых пациентов являются цирроз печени вирусной этиологии.

Гепатит С

Пациенты с некоррегируемой печеночно-клеточной недостаточностью в исходе хронического гепатита С должны быть направлены на трансплантацию печени (II-C). При сохраняющейся до трансплантации виремии реинфекция трансплантата неизбежна. Хотя у большинства реципиентов гепатит С протекает с

минимальными клиническими проявлениями несмотря на высокую вирусную нагрузку, в некоторых случаях в течение первых лет после трансплантации развивается быстро прогрессирующий фиброз и цирроз. При возможности лечение HCV инфекции должно проводиться до трансплантации печени (II-C). Лечение возвратной HCV инфекции после ОТП должно проводиться под наблюдением трансплантолога, по строгим показаниям, с осторожностью из-за высокого риска развития побочных эффектов (II-B).

Гепатит В

Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита В должны получать противовирусную терапию по согласованию с центром трансплантации (II-C). Не рекомендуется использовать интерфероны из-за высокого риска декомпенсации цирроза печени (II-B). Всем пациентам после трансплантации печени должна проводиться противовирусная профилактика и/или терапия (I-B).

Аутоиммунный гепатит

Пациентов с аутоиммунным гепатитом направляют на трансплантацию печени при исчерпании ресурсов консервативного лечения (II-3). Из-за высокого риска возврата заболевания и отторжения пациентам с аутоиммунным гепатитом необходим более высокий уровень иммуносупрессии, чем при другой этиологии цирроза печени (II-3).

Алкогольный цирроз печени

При рассмотрении вопроса возможности трансплантации по поводу алкогольного цирроза печени необходимо удостовериться в стойкой абстиненции. Приветствуется помощь специалиста, квалифицированного в вопросах ведения больных с алкогольной зависимостью. Абстиненция ассоциируется с увеличением выживаемости больных с декомпенсированным алкогольным циррозом. Поэтому трансплантация печени должна быть осуществлена только при сроке сознательной абстиненции не менее 6 месяцев (II-B).

Первичный билиарный цирроз печени

У взрослых пациентов трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза (ПБЦ) выполняется в 10,9% случаев, первичного

склерозирующего холангита (ПСХ). Трансплантация печени – единственный радикально эффективный метод лечения больных с печеночной недостаточностью при первичном билиарном циррозе, циррозе печени в исходе ПСХ (II-B). Все пациентам, страдающим воспалительными заболеваниями кишечника необходимо регулярное проведение колоноскопии до и после ОТП с целью раннего выявления колоректального рака (II-C).

Болезнь Вильсона-Коновалова

Ургентная трансплантация печени – единственная эффективная мера при фульминантной печеночной недостаточности в результате болезни Вильсона-Коновалова (II-C). При циррозе печени в исходе болезни Вильсона-Коновалова трансплантация печени показана в случае декомпенсированного цирроза печени при отсутствии ответа на патогенетическое лечение (II-C).

Очаговые образования печени

Лучшие отдаленные результаты отмечены при фиброламеллярном варианте ГЦК, гепатобластоме, а также метастазах нейроэндокринных опухолей. Доброкачественные опухоли, поражающие всю печень (гемангиоматоз, печёночно-клеточная аденома, узловатая фиброзная гиперплазия) относятся к редким показаниям к трансплантации. Показания к трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы обычно ограничивается так называемыми Миланскими критериями (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2-3 узла, каждый из которых не более 3 см в диаметре, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов). Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты пятилетнюю выживаемость 50-70%, менее 10% рецидивов. При соблюдении критериев Калифорнийского Университета Сан-Франциско (UCSF) – одиночный узел менее 6.5 см в диаметре или не более трех узлов до 4.5 см каждый, но не более 8 см в общей сумме, 5-летняя выживаемость составляет 50%.

1.3. Эпидемиология

Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного

метода. Потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее, чем 20 на 1 000 000 населения. После трансплантации печени выживаемость реципиентов в течение года составляет – 85%-90%, пятилетняя – 70%-75%, десятилетняя – 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз у больных с холестатическими заболеваниями. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50-70% в зависимости от характера опухоли и стадии.

1.4. Классификация показаний к трансплантации печени

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

- ❖ токсические (в т.ч. алкогольной этиологии);
- ❖ аутоиммунные и др.;
- ❖ вирусные;
- ❖ преимущественно холестатические поражения:
 - первичный билиарный цирроз;
 - первичный склерозирующий холангит;
 - вторичный билиарный цирроз;
 - болезнь Кароли;
 - билиарная атрезия;
 - несиндромальная билиарная гипоплазия;
 - дуктопения (в т.ч. синдром Алажилль);
 - прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I-III типов (в т.ч. болезнь и синдром Байлера) и др.
- ❖ сосудистые заболевания, приводящие к нарушению функции печени и/или развитию синдрома портальной гипертензии:
 - синдром Бадда-Киари;
 - вено-окклюзивная болезнь.

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита:

- ❖ заболевания, клинически проявляющиеся тяжелым поражением печени:
 - болезнь Вильсона-Коновалова;

- дефицит альфа1-антитрипсина;
- идиопатический гемохроматоз;
- наследственная тирозинемия;
- муковисцидоз;
- протопорфирия;
- галактоземия;
- гликогенозы 1 и 4 типов;
- болезнь Гоше 1 типа;
- синдром Криглера-Найяра I типа.

❖ заболевания, при которых генетический дефект, вызывающий аномальное функционирование печеночных клеток, не влияет на структуру и функцию самой печени, но приводит к разнообразным нарушениям со стороны других органов и систем:

- первичная гипероксалурия 1 типа;
- дефицит протеина С;
- нарушения цикла мочевины;
- семейная гиперхолестеринемия;
- гемофилия А и В и др.

Острая печеночная недостаточность:

- ❖ острый вирусный гепатит;
- ❖ острый аутоиммунный гепатит;
- ❖ фульминантная форма болезни Вильсона-Коновалова;
- ❖ фульминантное течение синдрома Бадда-Киари;
- ❖ токсической этиологии (например, при фторотановой ингаляционной анестезии, передозировке парацетамола, отравлении грибами и др.).

Очаговые образования печени:

- ❖ злокачественные:
 - гепатоцеллюлярная карцинома;
 - холангиокарцинома;
 - гепатобластома; ➤
 - саркома и др.

- ❖ доброкачественные:
 - гепатоцеллюлярная аденома;
 - инфантильная гемангиоэндотелиома;
 - цистаденома и др.
- ❖ паразитарные (альвеококкоз).

Ретрансплантации печени:

- ❖ первичное отсутствие функции трансплантата;
- ❖ тромбоз артерии трансплантата;
- ❖ некупирующийся криз острого клеточного или гуморального отторжения;
- ❖ хроническое отторжение.

1.5. Противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные противопоказания:

- СПИД;
- внепеченочное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм;
- психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов.

Относительные противопоказания:

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- распространенный тромбоз воротной вены;
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;

индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².

1.6. Клиническая классификация оценки тяжести состояния и потребности в трансплантации печени.

Прогноз для жизни больных циррозом печени зависит от развития его осложнений, к наиболее серьезным из них относят следующие:

- Асцит
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Печеночная энцефалопатия
- Варикозное расширение вен пищевода
- Гепаторенальный синдром
- Гепатопульмональный синдром
- Гепатокардиальный синдром
- Синдром гиперспленизма
- Тромбоз портальной вены
- Гепатоцеллюлярная карцинома

К основным способам оценки тяжести поражений печени относятся шкала Child-Turcotte-Pugh, классификация статуса пациента по UNOS, шкалы MELD и PELD. Также существуют их модифицированные версии, дополненные каким-либо параметром, например, уровнем натрия в модифицированной модели MELD-Na или уровнем креатинина в модифицированной шкале Child-Turcotte-Pugh.

Шкала Child-Turcotte-Pugh. Эта система является идеальной для группы пациентов с ЦП, так как при оценке тяжести определяются параметры, отражающие функцию печени. Шкала Child-Pugh выдержала испытание практикой, получила широкое распространение и в настоящее время, несмотря на появление новых систем оценки, пользуется наибольшей популярностью в различных странах.

В странах дальнего зарубежья эта система известна как шкала Child-Turcotte-Pugh (отличие от первичной шкалы Child-Turcotte – это замена статуса питания на показатель протромбинового времени). Протромбиновое время можно выразить в секундах или как процент от нормальной величины протромбина (протромбиновый индекс). Для стандартизации интерпретации его уровня в шкалу Child-Turcotte-Pugh было введено понятие МНО - международное нормализованное отношение протромбина.

При классе «А» (сумма баллов 5-7) средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более баллов – 2 месяца. Компенсированный ЦП (класс «А») позволяет достичь 47% десятилетней выживаемости, при условии отсутствия кровотечения из ВРВПЖ или гепатоцеллюлярной карциномы. При декомпенсации пятилетняя выживаемость составляет только 16% и пациенты класса «С» в настоящее время рассматриваются как основные кандидаты на трансплантацию печени. Клиническое состояние больных класса «В» (субкомпенсация) может оставаться стабильным более чем в течение года или быстро ухудшаться.

Критерии прогноза Child-Pugh

Клинические признаки	Прогностические группы		
	«А»	«В»	«С»
Билирубин (мкмоль/л)	менее 35	35-50	Более 50
Альбумин (г/л)	более 35	30-35	Менее 30
Асцит	Отсутствует	Излечим	Резистентен
Энцефалопатия	Отсутствует	Минимум	Выражена
Протромбин (варианты)			
Протромбиновый индекс	80-100%	79-60%	Менее 60%
Протромбиновое время (удлинение в секундах)	1-3	4-6	>6
МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Система UNOS (United Network for Organ Sharing). Принятая в 2000 году службой обеспечения донорскими органами, эта система определяла очередность реципиентов с ЦП для пересадки печени

Критерии определения статуса UNOS

Статус 1 - Острая печеночная недостаточность (ОПН)	Пациенты с ОПН или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или с тромбозом печёночной артерии,
---	---

	развившемся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии
Статус 2А - Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней	Балл по шкале СТР ≥ 10 , нахождении в отделении интенсивной терапии и ожидаемой продолжительностью жизни менее 7 дней.
Статус 2В - Декомпенсированное хроническое заболевание печени	7-10 баллов по шкале СТР в сочетании с рефрактерному к лечению синдромом ПГ или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤ 3 очагов до 3 см каждый, при отсутствии признаков метастазирования
Статус 3 - Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТР ≥ 7 (без критериев статуса 2В)

Не выявлено корреляции между длительностью нахождения в листе ожидания и краткосрочной летальностью для пациентов с UNOS 2 и 3. В настоящее время UNOS 2 и 3 не определяют, вместо этого используется определение балла по шкале MELD/PELD. При установлении статуса UNOS 1 показано неотложное проведение трансплантации печени: ожидаемая продолжительность жизни при отсутствии трансплантации составляет менее 7 дней. К статусу UNOS 1 относятся пациенты с острой печеночной недостаточностью, первичной дисфункцией трансплантата или тромбозом печеночной артерии в первые недели после трансплантации, дети с декомпенсированным циррозом печени, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии. Ургентный статус по UNOS используется при

расчете так называемого относительного индекса смертности в следующей формуле:

$$0,0293 (\text{возраст реципиента}) + 1,085 (\lg \text{ креатинин}) + 0,289 (\text{донор женского пола}) + 0,675 (\text{ургентный статус по UNOS}) - 1,612 (\lg \text{ креатинин на момент установления ургентного статуса по UNOS}).$$

Система оценки прогноза MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени). Шкала MELD основана на логарифмической зависимости показателей МНО, билирубина и креатинина в сыворотке крови.

$$10 \times (0,957 \times \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 0,387 \times \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln (\text{МНО}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза} (0 - \text{алкогольное, холестатические заболевания, } 1 - \text{прочие}))$$

Сегодня эта система считается наиболее признанной в оценке прогноза и определения необходимости трансплантации печени и широко используется для достоверного определения времени выживания пациента с терминальным заболеванием печени.

Балл MELD для оценки тяжести конечной стадии печеночных заболеваний (ЦП) определяет прогноз краткосрочной (3-х месячной) дотрансплантационной выживаемости у детей старше 12 лет, подростков и взрослых. Опираясь на модель старшей возрастной группы, в 2002г была разработана подобная шкала для оценки прогноза у детей - PELD (Pediatric end-stage liver disease). Для удобства пользования системами MELD/PELD разработаны специальные электронные калькуляторы. Диапазон возможных значений составляет от 6 до 40 баллов. Результаты, превышающие 40, классифицируются как 40, поскольку это предел в данной программе.

Показатель MELD имеет важнейшее значение относительно выживаемости пациента в листе ожидания и необходимости трансплантации в определенный

момент времени. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD>15. Поэтому в зависимости от показателей по шкале MELD пациенты должны регулярно наблюдаться для переоценки баллов

**График оценки тяжести ЦП для кандидатов на трансплантацию
(UNOS, 2000)**

ШКАЛА	Переоценка балла MELD требуется не реже чем каждые: (взрослые/дети)	Лабораторные данные для расчета должны быть получены не позднее чем:
UNOS статус 1A	7 дней / 7 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD \geq 25	7 дней / 14 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD 18-24	1 месяц / 1 месяц	7 дней назад
балл MELD/PELD 11-17	3 месяца / 3 месяца	14 дней назад
балл MELD/PELD 0- 10	12 месяцев / 12 месяцев	30 дней назад

Показатель трехмесячной летальности составляет:

- при 40 баллах – 71,3%;
- при 30-39 баллах – 52,6%;
- при 20-29 баллах – 19,6%;
- при 10-19 баллах – 6,0%;
- при 9 и менее баллов – 1,9%.

Таким образом, современные шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) позволяют прогнозировать вероятность 3-месячной выживаемости без трансплантации.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ.

2.1. Жалобы, анамнез жизни и заболевания

Стандартный общемедицинский опрос. Окончательное решение о выборе метода лечения терминальной стадии хронической печеночной недостаточности принимается консилиумом врачей-специалистов клинического центра, в котором планируется выполнение хирургического лечение.

Симптомы и синдромы цирроза печени:

- общая симптоматика: сонливость, слабость, повышенная утомляемость и зуд кожи. При выраженной сонливости, равно как и при раздражительности и агрессивном поведении, необходимо исключать печёночную энцефалопатию;

- изменения печени и селезёнки: печень уплотнена и увеличена, однако иногда может быть небольших размеров, может пальпироваться увеличенная селезёнка;

- желтуха: начальные признаки могут быть незаметны для больного и характеризоваться иктеричностью склер и слизистых оболочек, уздечки языка, лёгким потемнением мочи;

- затруднения дыхания (дыхание поверхностное, учащённое) могут быть обусловлены асцитом с повышением внутрибрюшного давления и ограничениями подвижности диафрагмы, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гидротораксом на фоне отёчно – асцитического синдрома;

- геморрагический синдром (вследствие нарушения синтеза факторов свёртывания крови в печени и тромбоцитопении при гиперспленизме): кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния, синячки в местах инъекций;

- асцит (появление портальной гипертензии): увеличение живота в объёме за счёт скопившейся жидкости (может скапливаться более 10 – 15 литров жидкости), при большом её количестве создаётся картина «напряжённого асцита», выбухание пупка, иногда с его разрывом, перкуторные признаки жидкости в брюшной полости, положительный симптом флюктуации;

- портальная гипертензия: асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, расширение вен передней брюшной стенки в виде «головой медузы», спленомегалия и расширение диаметра печёночных вен при УЗИ, печёночная энцефалопатия, как результат шунтирования крови.

2.2. Стандартный физикальный осмотр

Стандартный осмотр реципиента, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, мочеполовую системы, опорно-двигательный аппарат.

1. Консультации врачей специалистов в стационаре: терапевта, гастроэнтеролога, анестезиолога-реаниматолога.

2. Консультации врачей-специалистов: эндокринолога, нефролога, инфекциониста, уролога.

Признаки, характерные для цирроза печени:

- телеангиэктазии на верхней половине туловища и лице;
- ладонная эритема;
- гинекомастия;
- атрофия яичек/аменорея;
- отёки ног (при асците);
- шум Крювелье – Баумгартена – венозный шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей;
- контрактура Дюпюитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
- изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- атрофия скелетной мускулатуры, отсутствие оволосения в подмышечных впадинах;
- увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- печёночный запах возникает при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печёночной комы и сопровождает его;
- хлопающий тремор также характерен для декомпенсации печёночной функции.

2.3. Лабораторные анализы

Для подтверждения этиологии, определения тяжести заболевания, определения группы крови и резус-фактора;

клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина);

биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа);

коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ);

исследование кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава крови;

вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр);

реакция Вассермана;

иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов; проводится как реципиентам, так и потенциальным родственным донорам),

перекрестная лимфоцитотоксическая проба с кровью потенциальных родственников доноров.

2.4. Инструментальная диагностика

- УЗИ органов брюшной полости (наличие кровотока по воротной вене);
- Компьютерная томография органов брюшной полости для определения сосудистой анатомии, диагностики новообразований, тромбоза воротной вены;
- ЭКГ, ЭхоКГ; рентгеноскопия грудной клетки
- холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарография, спирометрия - по показаниям.

2.5. Иная диагностика

Кроме того, по показаниям (для уточнения этиологии поражения печени) пациентам проводится определение уровня органических кислот и аминокислот, альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, концентрации сукцинилацетона в моче; генетическое обследование на предмет дефицита альфа-1-антитрипсина, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, галактоземии; определение онкомаркеров (уровень альфафетопротеина).

2.6. Список обязательных лабораторных и инструментальных обследований реципиента перед трансплантацией печени.

Лабораторные обследования

- Определение группы крови и Резус-фактора.
- Общий анализ крови.
- Реакция Вассермана.
- Общий анализ мочи + проба Реберга.
- Биохимический анализ крови: креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТ, ЛДГ, липидный спектр, развернутая фракция белков, С-реактивный белок, гомоцистеин, эндогенный креатинин, электролиты крови.
- Коагулограмма.
- Гликозилированный гемоглобин.
- Уровень церулоплазмина в крови.
- Скрининг на железо: ферритин, свободное железо.
- Скрининг тромбофилии: АТ-III, протеин С и S, гомоцистеин, факторы V и VIII, гены Jak-2, мутации факторов II и V.
- Уровень меди в сыворотке крови и суточном диурезе.
- ИФА на маркеры гепатитов (HBV, HbsAg, HBeAg, AntiHbcore, AntiHBeAg, AntiHbsAg, HCV, HAV, HDV).
- Анализ на ВИЧ (ИФА - ВИЧ-1, ВИЧ-2).
- TORCH-скрининг.

- ТВ-тест (по показаниям).
- Анализ гормонов: Т3, Т4, ТТГ, паратгормон.
- Бактериологический посев крови и мочи.
- Скрининг на онкомаркеры: АФП, СА-19-9, СА-125, СА-15-3, РЭА, ПСА.
- ПЦР на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса.
- По этиологическим показаниям: ПЦР для выявления HBV, HDV или HCV.

Иммунологические тесты

Для реципиента:

- Расширенная иммунограмма: анти-LKM, ANA, AMA M2, gp210, sp100, анти-SMA, SLA/LP, LC-1, gp200.
- Генотипирование HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DR).
- PRA (Panel Reactive Antibodies) – (по показаниям).
- LSA (Luminescent Single Antibody) – при положительном PRA – (по показаниям).

Для донора:

- Все тесты реципиента плюс Cross Match (с реципиентом).

Инструментальные методы диагностики

- Фиброскан печени.
- Рентгенография грудной клетки.
- ЭКГ + ритмограмма.
- ЭхоКГ.
- Велоэргометрия (Тредмил тест).
- Spiрография.
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, предстательной железы.
- УЗИ щитовидной железы (по показаниям).
- Допплерография сосудов нижних конечностей.
- ЭГДФС.
- МСКТ ангиография печени и органов брюшной полости + определение перфузии.
- МРТ + МРХПГ.

Консультации специалистов

- Кардиолог.
- Терапевт/пульмонолог (по показаниям).
- Гинеколог (для женщин).
- Вирусолог (по показаниям).
- Стоматолог.
- Оториноларинголог.
- Медицинский психолог.
- Психиатр.
- Эндокринолог (по показаниям).
- Привлечение других специалистов – по необходимости.

Показания для консультации дополнительных специалистов: -

- офтальмолог: обязательное исследование с применением щелевой лампы для обнаружения колец Кайзера – Флейшера;
- кардиолог: при выраженных явлениях застойной ХСН для лечения основного заболевания, приведшего к кардиальному циррозу;
- психиатр: при алкогольной зависимости, а также печёночной энцефалопатии для дифференциального диагноза с психиатрической патологией,
- вирусолог: при решении вопроса о противовирусной терапии;
- онколог: для определения метода лечения ГЦК, других образований ОБП и МТ;
- невропатолог: с целью дифференциальной диагностики печеночной энцефалопатии;
- гематолог: с целью терапии синдрома гиперспленизма, дифференциального диагноза гиперспленизма;
- консультация хирурга-интервенциониста: с целью решения вопроса о TIPS или парциальной эмболизации селезеночной артерии.

2.7. Дифференциальный диагноз заболеваний печени

1. **Обструкция желчевыводящих путей:** характеризуется желтухой, которая может сопровождаться лихорадкой или болями в животе. Биохимические исследования показывают увеличение концентрации билирубина, щелочной фосфатазы и трансаминаз. УЗИ, КТ и МРТ выявляют расширение внутриспеченочных желчных протоков и общего желчного протока, а также причину обструкции (например, камень).

2. **Алкогольный гепатит:** проявляется желтухой, лихорадкой, лейкоцитозом с ядерным сдвигом влево. Диагноз подтверждается выявлением цирроза печени и портальной гипертензии на УЗИ. При необходимости проводят биопсию печени.

3. **Токсическое воздействие лекарственных средств и других веществ:** указания в анамнезе на приём токсических веществ. Возможные причины включают длительное парентеральное питание, приводящее к жировой дистрофии печени или фиброзу.

4. **Вирусные гепатиты:** проявления варьируют от лёгкой желтухи до фульминантной печёночной недостаточности. Диагноз подтверждается серологическими исследованиями на маркеры вирусов гепатитов.

5. **Аутоиммунный гепатит:** чаще встречается у молодых женщин. Симптомы включают выраженную слабость, желтуху, повышение трансаминаз. Для диагностики выявляют антиядерные антитела, антитела к гладкомышечным клеткам и печеночно-почечным микросомам.

6. **Первичный билиарный цирроз:** типичен для женщин 40–60 лет. Ранние стадии бессимптомны, выявляется повышение щелочной фосфатазы. На поздних стадиях появляются слабость, кожный зуд, желтуха. В 90% случаев обнаруживаются антимитохондриальные антитела.

7. **Первичный склерозирующий холангит:** чаще диагностируется у мужчин 20–30 лет. Связан с воспалительными заболеваниями кишечника. Характеризуется повышением щелочной фосфатазы, болями в животе и похудением. Диагноз подтверждается холангиографией или МРТ.

8. **Неалкогольная жировая болезнь печени:** наблюдается у пациентов с ожирением, диабетом и гиперлипидемией. Диагноз подтверждается УЗИ (стеатоз)

или биопсией печени. При противопоказаниях к биопсии используют неинвазивные методы (FibroTest, FibroMax).

9. **Врожденные патологии:**

- **Гемохроматоз:** характеризуется утомляемостью, болями в животе, гиперпигментацией кожи. Диагноз подтверждается выявлением мутаций гена HFE, повышением уровня ферритина и биопсией печени.
- **Болезнь Вильсона – Коновалова:** проявляется слабостью, тремором, нарушением координации. Диагностируется по снижению уровня церулоплазмينا, кольцам Кайзера–Флейшера и анализу меди в моче.
- **Недостаточность α_1 -антитрипсина:** диагностируется при выявлении дефицита α_1 -антитрипсина.

10. **Застой печени при хронической сердечной недостаточности (ХСН):** проявляется тяжестью в правом подреберье, гепатомегалией, повышением трансаминаз и билирубина. Подтверждается ЭхоКГ и доплерографией.

11. **Холестаз:** характеризуется желтухой, повышением щелочной фосфатазы и трансаминаз. Диагностика включает биопсию печени.

12. **Синдром Бадда–Киари:** проявляется рефрактерным асцитом, желтухой, гепатомегалией. Диагноз подтверждается доплерографией сосудов печени.

13. **Криптогенный цирроз печени:** диагностируется при исключении всех возможных причин цирроза.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Показания для госпитализации на трансплантацию печени

Плановая госпитализация:

- Уточнение диагноза и степени тяжести хронических заболеваний печени, включая проведение биопсии печени и неинвазивных методов диагностики.
- Подготовка пациента для включения в лист ожидания трансплантации печени, включая лабораторные, инструментальные и серологические обследования.

- Проведение противовирусной терапии у пациентов с вирусными гепатитами в стадии подготовки к трансплантации.
- Прогрессирование декомпенсированного цирроза печени и его осложнений, требующих мониторинга и медицинской коррекции.
- Отсутствие эффекта от амбулаторного лечения декомпенсированных осложнений цирроза.
- Обследование донора (при планируемой трансплантации от живого донора).
- Инфекционные осложнения или их признаки (пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, холангит и другие), требующие стационарного наблюдения и лечения.

Экстренная госпитализация:

- Острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка, подтверждённое клинически или эндоскопически.
- Тяжёлая печёночная энцефалопатия, прогрессирующая на фоне декомпенсации печени.
- Гепаторенальный синдром 1 типа, требующий интенсивной терапии и подготовки к трансплантации.
- Острая печёночная недостаточность с прогрессирующим ухудшением состояния пациента.
- Жизнеугрожающие осложнения, связанные с декомпенсацией печени (асцит, инфекция, рефрактерная гипотензия).

3.2. Предоперационная подготовка реципиентов перед трансплантацией печени

Всем потенциальным реципиентам печени – в предоперационном периоде проводится консервативная терапия, лечение и профилактика осложнений основного заболевания, а также лечение сопутствующих заболеваний, санация очагов инфекции. Во всех случаях с профилактической целью назначается гастропротективная терапия (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов); в случае выявления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и/или появления признаков желудочно-кишечного кровотечения

гастропротективная терапия должна быть усилена (ингибиторы протонной помпы, антациды). При отсутствии противопоказаний пациенты получают урсодезоксихолевую кислоту 25-30 мг/кг/сут. Также, при наличии показаний назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, инфузионная, заместительная трансфузионная (в т.ч. свежезамороженная плазма, растворы альбумина, отмытые эритроциты), диуретическая (спиронолактон, фуросемид, диакарб) терапия, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, а также гипогликемии; симптоматическая терапия.

При развитии тяжелой нейтропении или агранулоцитоза (на фоне гиперспленизма) проводятся инъекции филграстима. Пациентам с диуретикорезистентным асцитом должен быть выполнен лапароцентез. При появлении признаков печеночной энцефалопатии назначается L-орнитин L-аспартат (гепа-мерц), по показаниям проводится альбуминовый диализ (MARS-терапия). Из прочих экстракорпоральных методов детоксикации может быть использован плазмаферез (при наличии повышенных титров антигрупповых антител либо положительного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы с донором), а также постоянная низкопоточная вено-венозная гемодиализация (при развитии ОПН на фоне гепаторенального синдрома).

Всем пациентам за 3 суток до трансплантации (а при наличии показаний – раньше) назначается деконтаминация ЖКТ с целью профилактики диссеминации кишечной микрофлоры (гентамицин, метронидазол, нистатин, бактериофаг, ванкомицин, нифуроксазид per os в различных комбинациях в зависимости от результатов бактериологических исследований).

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО НОЗОЛОГИИ
«ЦИРРОЗ И ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ».**

Ташкент - 2025

1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 10% населения мира имеет хронические заболевания печени, что составляет более полумиллиарда (600 миллионов) человек, при этом более 20 миллионов человек по всему миру страдают циррозом и (или) раком печени. Показатель заболеваемости циррозом печени (ЦП) составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. По прогнозам ВОЗ в ближайшие десятилетия число таких пациентов увеличится более чем на 60%, что обусловлено широким распространением гепатотропных интоксикаций и вирусных поражений печени. Согласно статистике Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, показатель заболеваемости ЦП по состоянию на 2020 год составил 47,8 на 100 тысяч населения, стандартизированный коэффициент смертности по причине хронических заболеваний и ЦП составил 42,5 на 100 тысяч населения. По данным ВОЗ показатель смертности от ЦП среди населения Республики Узбекистан составил среди мужчин 46,2 на 100 тысяч населения, а среди женщин 31,7 на 100 тысяч населения.

Терминальная печеночная недостаточность - исход естественного течения многих хронических и острых заболеваний печени, врожденных и очаговых поражений печени, охватывающих различные группы населения, включая детей раннего детского возраста.

Основопологающей задачей в определении тактики лечения больных ЦП является оценка степени тяжести течения диффузного процесса в печени с прогнозом формирования его осложнений, в том числе, имеющих высокий риск фатального исхода. В современной гепатологии активно продолжается поиск универсальных критериев, включающих в себя многофакторную оценку тяжести течения и определение прогноза ЦП.

На развитие радикального лечения ЦП за последние два десятилетия серьезно повлияло широкое внедрение трансплантации печени. Количество выполняемых в год трансплантаций печени, только в США составляет 21,4 на 1 млн населения, в странах Европы данный показатель варьирует от 10,6 до 26,3, составляя в среднем 13,6, в основе своей данный вид вмешательств в этих странах носит характер

трупной пересадки (DDLT), а родственная трансплантация (LDLT) выполняется преимущественно детям с врожденными пороками развития.

Если в одних странах, успешно сочетающих использование трупной и родственной трансплантации печени, последняя предназначена почти полностью для детей, то в других - где трупное донорство по разным причинам отсутствует, родственная трансплантация приобретает определяющее значение.

Улучшение результатов пересадки печени можно связать с более тщательным отбором реципиентов, усовершенствованием хирургической техники и методов реабилитации в послеоперационном периоде. Несмотря на значительный накопленный опыт хирургические осложнения (билиарные проблемы, артериальные и венозные тромбозы) остаются основной причиной ранней летальности (10%-15%) среди реципиентов, перенесших трансплантацию печени.

Совершенствование хирургической техники, развитие методов визуализации анатомических особенностей строения печени донора, интраоперационная навигация для разделения паренхимы на сегодняшний день позволили существенно улучшить непосредственные результаты вмешательства и снизить летальность в течение первых трех месяцев после операции - с 50% в 1984 г. до 10% в 2002 г., по данным Европейского регистра трансплантации печени. Наиболее серьезной причиной летальности после ортотопических трансплантаций печени считаются сосудистые осложнения. Результаты одного из крупнейших когортных исследований AASL под руководством С.Е. Freise показали, что частота артериальных тромбозов при ортотопических трансплантациях печени от живых доноров составила 6,5%, а при ортотопических трансплантациях печени от посмертных доноров – 2,3%, частота портальных тромбозов – 2,9 и 0% соответственно.

Таким образом, показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов в большой степени зависят от особенностей хирургической тактики, нозологии и тяжести исходного состояния реципиента. Важное значение для улучшения ближайших и отдаленных результатов играет оснащение центра, подготовка специалистов трансплантологов, смежных специалистов, таких как реаниматологи, анестезиологи, патоморфологи, гепатологи, эндоскописты, эндоваскулярные хирурги.

1.3. Эпидемиология

Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода. Потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее, чем 20 на 1 000 000 населения. После трансплантации печени выживаемость реципиентов в течение года составляет – 85%-90%, пятилетняя – 70%-75%, десятилетняя – 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз у больных с холестатическими заболеваниями. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50-70% в зависимости от характера опухоли и стадии.

1.4. Классификация показаний к трансплантации печени

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

- ❖ токсические (в т.ч. алкогольной этиологии);
- ❖ аутоиммунные и др.;
- ❖ вирусные;
- ❖ преимущественно холестатические поражения:
 - первичный билиарный цирроз;
 - первичный склерозирующий холангит;
 - вторичный билиарный цирроз;
 - болезнь Кароли;
 - билиарная атрезия;
 - несиндромальная билиарная гипоплазия;
 - дуктопения (в т.ч. синдром Алажилль);
 - прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I-III типов (в т.ч. болезнь и синдром Байлера) и др.
- ❖ сосудистые заболевания, приводящие к нарушению функции печени и/или развитию синдрома портальной гипертензии:
 - синдром Бадда-Киари;
 - вено-окклюзивная болезнь.

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития

гепатоцита:

- ❖ заболевания, клинически проявляющиеся тяжелым поражением печени:
 - болезнь Вильсона-Коновалова;
 - дефицит альфа1-антитрипсина;
 - идиопатический гемохроматоз;
 - наследственная тирозинемия;
 - муковисцидоз;
 - протопорфирия;
 - галактоземия;
 - гликогенозы 1 и 4 типов;
 - болезнь Гоше 1 типа;
 - синдром Криглера-Найяра I типа.
- ❖ заболевания, при которых генетический дефект, вызывающий аномальное функционирование печеночных клеток, не влияет на структуру и функцию самой печени, но приводит к разнообразным нарушениям со стороны других органов и систем:
 - первичная гипероксалурия 1 типа;
 - дефицит протеина С;
 - нарушения цикла мочевины;
 - семейная гиперхолестеринемия;
 - гемофилия А и В и др.

Острая печеночная недостаточность:

- ❖ острый вирусный гепатит;
- ❖ острый аутоиммунный гепатит;
- ❖ фульминантная форма болезни Вильсона-Коновалова;
- ❖ фульминантное течение синдрома Бадда-Киари;
- ❖ токсической этиологии (например, при фторотановой ингаляционной анестезии, передозировке парацетамола, отравлении грибами и др.).

Очаговые образования печени:

- ❖ злокачественные:

- гепатоцеллюлярная карцинома;
- холангиокарцинома;
- гепатобластома; ➤
- саркома и др.
- ❖ доброкачественные:
 - гепатоцеллюлярная аденома;
 - инфантильная гемангиоэндотелиома;
 - цистаденома и др.
- ❖ паразитарные (альвеококкоз).

Ретрансплантации печени:

- ❖ первичное отсутствие функции трансплантата;
- ❖ тромбоз артерии трансплантата;
- ❖ некупирующийся криз острого клеточного или гуморального отторжения;
- ❖ хроническое отторжение.

1.5. Противопоказания к трансплантации печени

Абсолютные противопоказания:

- СПИД;
- внепеченочное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм;
- психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов.

Относительные противопоказания:

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- распространенный тромбоз воротной вены;
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;

индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².

1.6. Клиническая классификация оценки тяжести состояния и потребности в трансплантации печени.

Прогноз для жизни больных циррозом печени зависит от развития его осложнений, к наиболее серьезным из них относят следующие:

- Асцит
- Спонтанный бактериальный перитонит
- Печеночная энцефалопатия
- Варикозное расширение вен пищевода
- Гепаторенальный синдром
- Гепатопульмональный синдром
- Гепатокардиальный синдром
- Синдром гиперспленизма
- Тромбоз портальной вены
- Гепатоцеллюлярная карцинома

К основным способам оценки тяжести поражений печени относятся шкала Child-Turcotte-Pugh, классификация статуса пациента по UNOS, шкалы MELD и PELD. Также существуют их модифицированные версии, дополненные каким-либо параметром, например, уровнем натрия в модифицированной модели MELD-Na или уровнем креатинина в модифицированной шкале Child-Turcotte-Pugh.

Шкала Child-Turcotte-Pugh. Эта система является идеальной для группы пациентов с ЦП, так как при оценке тяжести определяются параметры, отражающие функцию печени. Шкала Child-Pugh выдержала испытание практикой, получила широкое распространение и в настоящее время, несмотря на появление новых систем оценки, пользуется наибольшей популярностью в различных странах.

В странах дальнего зарубежья эта система известна как шкала Child-Turcotte-Pugh (отличие от первичной шкалы Child-Turcotte – это замена статуса питания на показатель протромбинового времени). Протромбиновое время можно выразить в секундах или как процент от нормальной величины протромбина (протромбиновый

индекс). Для стандартизации интерпретации его уровня в шкалу Child-Turcotte-Pugh было введено понятие МНО - международное нормализованное отношение протромбина.

Критерии прогноза Child-Pugh

Клинические признаки	Прогностические группы		
	«А»	«В»	«С»
Билирубин (мкмоль/л)	менее 35	35-50	Более 50
Альбумин (г/л)	более 35	30-35	Менее 30
Асцит	Отсутствует	Излечим	Резистентен
Энцефалопатия	Отсутствует	Минимум	Выражена
Протромбин (варианты)			
Протромбиновый индекс	80-100%	79-60%	Менее 60%
Протромбиновое время (удлинение в секундах)	1-3	4-6	>6
МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3

При классе «А» (сумма баллов 5-7) средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более баллов – 2 месяца. Компенсированный ЦП (класс «А») позволяет достичь 47% десятилетней выживаемости, при условии отсутствия кровотечения из ВРВПЖ или гепатоцеллюлярной карциномы. При декомпенсации пятилетняя выживаемость составляет только 16% и пациенты класса «С» в настоящее время рассматриваются как основные кандидаты на трансплантацию печени. Клиническое состояние больных класса «В» (субкомпенсация) может оставаться стабильным более чем в течение года или быстро ухудшаться.

Система UNOS (United Network for Organ Sharing). Принятая в 2000 году службой обеспечения донорскими органами, эта система определяла очередность реципиентов с ЦП для пересадки печени.

Не выявлено корреляции между длительностью нахождения в листе ожидания и краткосрочной летальностью для пациентов с UNOS 2 и 3. В настоящее время

UNOS 2 и 3 не определяют, вместо этого используется определение балла по шкале MELD/PELD. При установлении статуса UNOS 1 показано неотложное проведение трансплантации печени: ожидаемая продолжительность жизни при отсутствии трансплантации составляет менее 7 дней. К статусу UNOS 1 относятся пациенты с острой печеночной недостаточностью, первичной дисфункцией трансплантата или тромбозом печеночной артерии в первые недели после трансплантации, дети с декомпенсированным циррозом печени, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии

Критерии определения статуса UNOS

<p>Статус 1 - Острая печеночная недостаточность (ОПН)</p>	<p>Пациенты с ОПН или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или с тромбозом печёночной артерии, развившемся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии</p>
<p>Статус 2А - Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней</p>	<p>Балл по шкале СТР ≥ 10, нахождении в отделении интенсивной терапии и ожидаемой продолжительностью жизни менее 7 дней.</p>
<p>Статус 2В - Декомпенсированное хроническое заболевание печени</p>	<p>7-10 баллов по шкале СТР в сочетании с рефрактерному к лечению синдромом ПГ или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤ 3 очагов до 3 см каждый, при отсутствии признаков метастазирования</p>

Статус 3 - Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале CTP ≥ 7 (без критериев статуса 2B)
---	--

Ургентный статус по UNOS используется при расчете так называемого относительного индекса смертности в следующей формуле:

$$0,0293 (\text{возраст реципиента}) + 1,085 (\lg \text{креатинин}) + 0,289 (\text{донор женского пола}) + 0,675 \text{ ургентный статус по UNOS} - 1,612 (\lg \text{креатинин на момент установления ургентного статуса по UNOS}).$$

Система оценки прогноза MELD (Model for End-Stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени). Шкала MELD основана на логарифмической зависимости показателей МНО, билирубина и креатинина в сыворотке крови.

$$10 \times (0,957 \times \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 0,387 \times \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 1,120 \times \ln (\text{МНО}) + 0,643 \times \text{этиология цирроза} (0 - \text{алкогольное, холестатические заболевания, } 1 - \text{прочие}))$$

Сегодня эта система считается наиболее признанной в оценке прогноза и определения необходимости трансплантации печени и широко используется для достоверного определения времени выживания пациента с терминальным заболеванием печени.

Балл MELD для оценки тяжести конечной стадии печеночных заболеваний (ЦП) определяет прогноз краткосрочной (3-х месячной) дотрансплантационной выживаемости у детей старше 12 лет, подростков и взрослых. Опираясь на модель старшей возрастной группы, в 2002г была разработана подобная шкала для оценки прогноза у детей - PELD (Pediatric end-stage liver disease). Для удобства пользования системами MELD/PELD разработаны специальные электронные калькуляторы. Диапазон возможных значений составляет от 6 до 40 баллов. Результаты,

превышающие 40, классифицируются как 40, поскольку это предел в данной программе.

Показатель MELD имеет важнейшее значение относительно выживаемости пациента в листе ожидания и необходимости трансплантации в определенный момент времени. Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD > 15. Поэтому в зависимости от показателей по шкале MELD пациенты должны регулярно наблюдаться для переоценки баллов

График оценки тяжести ЦП для кандидатов на трансплантацию (UNOS, 2000)

ШКАЛА	Переоценка балла MELD требуется не реже чем каждые: (взрослые/дети)	Лабораторные данные для расчета должны быть получены не позднее чем:
UNOS статус 1A	7 дней / 7 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD \geq 25	7 дней / 14 дней	48 часов назад
балл MELD/PELD 18-24	1 месяц / 1 месяц	7 дней назад
балл MELD/PELD 11-17	3 месяца / 3 месяца	14 дней назад
балл MELD/PELD 0- 10	12 месяцев / 12 месяцев	30 дней назад

Показатель трехмесячной летальности составляет:

при 40 баллах – 71,3%;

при 30-39 баллах – 52,6%;

при 20-29 баллах – 19,6%;

при 10-19 баллах – 6,0%;

при 9 и менее баллов – 1,9%.

Таким образом, современные шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) позволяют прогнозировать вероятность 3-месячной выживаемости без трансплантации.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Цель проведения процедуры или вмешательства: подготовка и имплантация донорского фрагмента печени реципиенту.

2.2. Показания для госпитализации на трансплантацию печени

Плановая госпитализация:

- Уточнение диагноза и степени тяжести хронических заболеваний печени, включая проведение биопсии печени и неинвазивных методов диагностики.
- Подготовка пациента для включения в лист ожидания трансплантации печени, включая лабораторные, инструментальные и серологические обследования.
- Проведение противовирусной терапии у пациентов с вирусными гепатитами в стадии подготовки к трансплантации.
- Прогрессирование декомпенсированного цирроза печени и его осложнений, требующих мониторинга и медицинской коррекции.
- Отсутствие эффекта от амбулаторного лечения декомпенсированных осложнений цирроза.
- Обследование донора (при планируемой трансплантации от живого донора).
- Инфекционные осложнения или их признаки (пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, холангит и другие), требующие стационарного наблюдения и лечения.

Экстренная госпитализация:

- Острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или желудка, подтверждённое клинически или эндоскопически.
- Тяжёлая печёночная энцефалопатия, прогрессирующая на фоне декомпенсации печени.

- Гепаторенальный синдром 1 типа, требующий интенсивной терапии и подготовки к трансплантации.
- Острая печёночная недостаточность с прогрессирующим ухудшением состояния пациента.
- Жизнеугрожающие осложнения, связанные с декомпенсацией печени (асцит, инфекция, рефрактерная гипотензия).

2.3. Требования к специалисту, проводящему процедуру или

вмешательство: высшее медицинское образование с дальнейшей специализацией по направлению общая хирургия, с дальнейшей переквалификацией на хирурга-трансплантолога, трансплантолога-гепатолога.

2.4. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству.

При подготовке реципиента проводятся обязательное и дополнительное обследования, консультации врачей-специалистов по профилю сопутствующей патологии в соответствии согласно приказу Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан №179 от 27.06.2022г. «Перечень анализов для медицинского обследования живого донора и реципиента».

Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

Лабораторные обследования

- Определение группы крови и Резус-фактора.
- Общий анализ крови.
- Реакция Вассермана.
- Общий анализ мочи + проба Реберга.
- Биохимический анализ крови: креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТ, ЛДГ, липидный спектр, развернутая фракция белков, С-реактивный белок, гомоцистеин, эндогенный креатинин, электролиты крови.
- Коагулограмма.
- Гликозилированный гемоглобин.

- Уровень церулоплазмина в крови.
- Скрининг на железо: ферритин, свободное железо.
- Скрининг тромбофилии: АТ-III, протеин С и S, гомоцистеин, факторы V и VIII, гены Jak-2, мутации факторов II и V.
- Уровень меди в сыворотке крови и суточном диурезе.
- ИФА на маркеры гепатитов (HBV, HbsAg, HBeAg, AntiHbcore, AntiHBeAg, AntiHbsAg, HCV, HAV, HDV).
- Анализ на ВИЧ (ИФА - ВИЧ-1, ВИЧ-2).
- TORCH-скрининг.
- ТВ-тест (по показаниям).
- Анализ гормонов: Т3, Т4, ТТГ, паратгормон.
- Бактериологический посев крови и мочи.
- Скрининг на онкомаркеры: АФП, СА-19-9, СА-125, СА-15-3, РЭА, ПСА.
- ПЦР на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса.
- По этиологическим показаниям: ПЦР для выявления HBV, HDV или HCV.

Иммунологические тесты

Для реципиента:

- Расширенная иммунограмма: анти-LKM, ANA, AMA M2, gp210, sp100, анти-SMA, SLA/LP, LC-1, gp200.
- Генотипирование HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DR).
- PRA (Panel Reactive Antibodies) – (по показаниям).
- LSA (Luminescent Single Antibody) – при положительном PRA – (по показаниям).

Для донора:

- Все тесты реципиента плюс Cross Match (с реципиентом).

Инструментальные методы диагностики

- Фиброскан печени.
- Рентгенография грудной клетки.
- ЭКГ + ритмограмма.
- ЭхоКГ.

- Велоэргометрия (Тредмил тест).
- Спирография.
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, предстательной железы.
- УЗИ щитовидной железы (по показаниям).
- Допплерография сосудов нижних конечностей.
- ЭГДФС.
- МСКТ ангиография печени и органов брюшной полости + определение перфузии.
- МРТ + МРХПГ.

Консультации специалистов

- Кардиолог.
- Терапевт/пульмонолог (по показаниям).
- Гинеколог (для женщин).
- Вирусолог (по показаниям).
- Стоматолог.
- Оториноларинголог.
- Медицинский психолог.
- Психиатр.
- Эндокринолог (по показаниям).
- Привлечение других специалистов – по необходимости.

Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза крови);
- коагулограмма (АЧТВ, МНО, Фибриноген, ПВ, ПТИ);
- группа крови и резус фактор;
- ЭКГ;

- Исследование крови на ВИЧ методом ИФА;
- ИФА на гепатит В, С;
- Реакция Вассермана;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- ЦДС сосудов верхних конечностей, нижних конечностей и сосудов шеи потенциальным донорам старше 50 лет;

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- Реакция Вассермана.
- Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости;
- ОАК;
- ОАМ;
- Биохимический анализ крови (общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза крови);
- Коагулограмма (АЧТВ, МНО, Фибриноген, ПВ, ПТИ);

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ:

3.1. Немедикаментозное лечение: отсутствует

3.2. Режим - Общий

3.3. Диета - №5;

3.4. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Предоперационная подготовка реципиентов перед трансплантацией печени

Всем потенциальным реципиентам печени – в предоперационном периоде проводится консервативная терапия, лечение и профилактика осложнений основного заболевания, а также лечение сопутствующих заболеваний, санация

очагов инфекции. Во всех случаях с профилактической целью назначается гастропротективная терапия (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов); в случае выявления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и/или появления признаков желудочно-кишечного кровотечения гастропротективная терапия должна быть усилена (ингибиторы протонной помпы, антациды). При отсутствии противопоказаний пациенты получают урсодезоксихолевую кислоту 25-30 мг/кг/сут. Также, в зависимости от клинической картины и результатов проведенного комплексного обследования, при наличии показаний назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, инфузионная, заместительная трансфузионная (в т.ч. свежемороженая плазма, растворы альбумина, отмые эритроциты), диуретическая (спиронолактон, фуросемид, диакарб) терапия, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, а также гипогликемии; симптоматическая терапия.

Важно отметить, что во всех случаях, когда рассматривается вариант АВО несовместимой трансплантации, коррекция коагулопатии реципиентам должна проводиться с использованием свежемороженой плазмы, а анемии – только отмые одногруппными эритроцитами. Трансфузии тромбоконцентрата не следует проводить даже при выраженной тромбоцитопении в связи с невозможностью полного отделения тромбоцитарной массы от плазмы.

При развитии тяжелой нейтропении или агранулоцитоза (на фоне гиперспленизма) проводятся инъекции филграстима. Пациентам с диуретикорезистентным асцитом должен быть выполнен лапароцентез. При появлении признаков печеночной энцефалопатии назначается L-орнитин L-аспартат (гепа-мерц), по показаниям проводится альбуминовый диализ (MARS-терапия). Из прочих экстракорпоральных методов детоксикации может быть использован плазмаферез (при наличии повышенных титров антигрупповых антител либо положительного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы с донором), а также постоянная низкопоточная вено-венозная гемодиализация (при развитии ОПН на фоне гепаторенального синдрома).

Всем пациентам за 3 суток до трансплантации (а при наличии показаний – раньше) назначается деконтаминация ЖКТ с целью профилактики диссеминации кишечной микрофлоры (гентамицин, метронидазол, нистатин, бактериофаг, ванкомицин, нифуроксазид per os в различных комбинациях в зависимости от результатов бактериологических исследований).

3.5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное вмешательство начинается с двухстороннего субкостального разреза, дополненного срединным разрезом до мечевидного отростка, либо J-образным разрезом. При выполнении доступа требуется соблюдение тщательного гемостаза, ввиду наличия обширной развитой сети подкожных вен.

Хирургическое вмешательство у реципиента включает в себя следующие этапы:

1. Гепатэктомия;
2. Наложение сосудистых анастомозов (в следующей последовательности – кавальная, портальная, артериальная реконструкция);
3. Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

Удаление пораженной печени в большинстве случаев представляет собой наиболее трудоемкий этап. В случае опухолевых поражений печени это связано с выраженной гепатомегалией. В случаях же цирроза, несмотря на значительное уменьшение размеров печени, гепатэктомия усложняется наличием венозных коллатералей в связках печени и ее воротах, наличием спаек, а также изменением обычных топографо-анатомических отношений в верхнем отделе брюшной полости и, нарушениями свертывающей системы крови.

Производится ревизия органов брюшной полости, оценка состояния печени, селезенки, степени выраженности венозных коллатералей, эвакуация асцитической жидкости, с определением её количества. Производится холецистэктомия. В случае выраженной спленомегалии с синдромом гиперспленизма, может быть произведена спленэктомия.

Рассечение связочного аппарата начинают с круглой и серповидной связок. Затем пересекаются левая треугольная и левая венечная связки.

Следующей составляющей этапа гепатэктомии является диссекция печечно- двенадцатиперстной связки, при этом выделение воротной вены и печеночной артерии предусматривает полное освобождение от околососудистой ткани, тогда как при выделении желчного протока скелетирование последнего **нежелательно (!)**. Доступ к элементам печечно-двенадцатиперстной связки может быть крайне сложен. Изоляции элементов могут мешать увеличенные лимфатические узлы, содержащие множественные венозные и лимфатические коллатерали, спайки после перенесенных оперативных вмешательств.

Общий желчный проток с окружающей клетчаткой пересекается. Собственная печеночная артерия выделяется до паренхимы. Она или ее долевые ветви должны быть лигированы как можно дистальнее. Проксимально артерия мобилизуется до желудчондвенадцатиперстной с выделением последней и взятием на держалку. Воротная вена скелетируется с подведением турникета.

После мобилизации элементов печечно-двенадцатиперстной связки рассекают правую венечную связку и мобилизуют правую долю печени. Данная манипуляция в условиях выраженного фиброза, развития венозных коллатералей, в особенности при уменьшении размеров печени представляет значительные трудности и нередко осложняется диффузным кровотечением из паренхимы печени.

Имплантация печеночного графта:

Формирование вено-венозного анастомоза:

в позицию удаленной печени помещается ранее подготовленный графт.

формируется анастомоз между соответствующими стволами печеночной вены реципиента и печеночной вены графта непрерывным швом нитью «пролен 4,0» или «пролен 5,0» по типу «конец в конец»;

дополнительные вены донорской печени (как правило вены 5 и 8 сегментов), после протезирования сосудистыми протезами анастомозируются непрерывным швом нитью «пролен 4/0» или «пролен 5/0» по типу «конец в конец» с левой или срединной веной реципиента

Формирование анастомозов между венами портальной системы:

формируется анастомоз между веней портальной системы реципиента и ветвью воротной вены печеночного графта, «конец в конец», также однорядным швом, нитью «пролен 4/0» или «пролен 5/0».

Запуск кровотока (реперфузия):

поэтапно снимаются зажимы с нижней полой вены и воротной вены (по согласованию с анестезиологами).

донорская печень и брюшная полость омываются теплым физиологическим раствором.

производится контрольная ультразвуковая доплерография, оценивается внутрипеченочный венозный кровоток.

Формирование артериального анастомоза:

с использованием оптического усиления, производится формирование анастомоза артериальных структур реципиента и графта, «конец в конец», узловыми швами «пролен 7,0 – 8,0».

поэтапно снимаются зажимы и запускается кровоток по артериальной системе. Производится контрольная ультразвуковая доплерография, оценивается внутрипеченочный артериальный кровоток.

Наиболее часто артерия трансплантата на уровне чревного ствола анастомозируется с артерией реципиента на уровне гастродуоденальной артерии. В некоторых случаях использование артерии реципиента для анастомоза не представляется возможным (малый диаметр, доминирующая правая печеночная артерия из системы верхней брыжеечной артерии, изменения стенки сосуда после эндоваскулярных вмешательств). В этом случае может быть использована селезеночная артерия трансплантата. Альтернативным вариантом является использование подвздошных сосудов донора или сосудистого протеза и анастомоз с инфраренальным отделом аорты

Формирование анастомоза билиарной системы производится путем:

- билио-билиоанастомоза «конец в конец» (при наличии у печеночного графта одного желчного протока размером не менее 5 мм);

- билиодегистивного анастомоза на сформированной по Roux петле тощей кишки (при наличии у печеночного графта одного или более желчных протоков размером менее 5 мм).

ушивание анастомозов проводится на каркасном дренаже или без него однорядными узловыми швами

для наложения билиарных анастомозов используются нити «Пролен» 6/0 или 7/0, либо «ПДС» 6/0 или 7/0, либо их чередование

Наружное дренирование желчевыводящей системы:

при малом диаметре анастомозируемых желчных протоков используется каркасное дренирование с последующим наложением холедохо-холедохо, либо холедохоеюностомии

с целью создания декомпрессии желчевыводящих путей и контроля состояния желчевыводящих путей в послеоперационном периоде (с оставлением до 3-х месяцев);

проводится через пузырьный проток с помощью дренажной трубки.

проводится контроль наличия желчеистечения: через дренажную трубку вводится метиленовая синька. При обнаружении желчеистечения из сформированных анастомозов и/или мелких желчных протоков проводится их прошивание шовным материалом (пролен 4,0-5,0).

Оценка послеоперационного гемостаза:

проводится визуальная оценка брюшной полости на наличие кровотечения.

при обнаружении кровотечения осуществляется прошивание шовным материалом (пролен 4,0-5,0).

Завершающий этап операции:

проводится подсчет гемостатических пеленок и салфеток.

устанавливаются контрольные дренажи – в правое и левое поддиафрагмальные пространства, подпеченочное пространство и в малый таз.

рана послойно ушивается наглухо. Накладываются асептические повязки на рану.

Хирургическая техника родственной ортотопической трансплантации левого латерального сектора печени

Донору выполняется левосторонняя латеральная секторэктомия. На основании принципов хирургии живых родственных доноров и необходимости получить жизнеспособный трансплантат с приемлемым анатомическим вариантом кровоснабжения и желчеоттока, основными задачами при операции у донора являются:

- минимизация кровопотери при сохранном кровоснабжении печени в период разделения паренхимы;
- сокращение времени тепловой ишемии трансплантата;
- получение пригодных для последующей реконструкции участков сосудов (левой печёночной вены, левой ветви воротной вены и левой печёночной артерии).

Операция у детей раннего возраста имеет ряд особенностей ввиду маленьких размеров брюшной полости ребёнка и проявлений основной болезни: гепатомегалии, спленомегалии, а также портальной гипертензии. Факторами, осложняющими операцию, могут быть последствия перенесённого ранее оперативного вмешательства.

После пересечения связочного аппарата печени, мобилизации над-, подпечёчных и ретропечёчного отделов нижней полой вены и диссекции на протяжении элементов печёчно-двенадцатиперстной связки приступают к гепатэктомии, которая включает:

- лигирование и пересечение долевых печёчных артерий;
- пережатие воротной вены сосудистым зажимом над областью слияния верхней брыжеечной и селезёночной вен;
- пережатие подпечёчного (над устьями почечных вен), затем надпечёчного отделов нижней полой вены;
- отсечение печени острым путём по паренхиме над нижней полой веной с оставлением на ней небольшого фрагмента;

- продольное рассечение остатка печени над нижней полой веной;
- прецизионное лигирование, клипирование и пересечение коротких вен, дренирующих преимущественно I сегмент и следующих к нижней полой вене от правой доли печени.

Методика имплантации левого латерального сектора печени

После скелетизации и проверки герметичности нижней полой вены приступают к наложению сосудистых анастомозов. При наложении гепатикокавального анастомоза необходимо создание широкого соустья путём объединения устьев печёночных вен реципиента с последующим рассечением нижней полой вены в нисходящем направлении, таким образом создается треугольный дефект последней высотой 2,5-3 см, адекватный сформированному устью левой печёочной вены трансплантата. Анастомоз накладывается непрерывным швом нитью «Пролен» 5/0 или 4/0. Следующим накладывается порто-портальный анастомоз непрерывным швом нитью «Пролен» 6/0. Завершение портальной реваскуляризации позволяет осуществить реперфузию трансплантата путём поочерёдного снятия зажимов:

- с надпечёночного отдела нижней полой вены, либо с области гепатикокавального анастомоза (при боковом отжатии);
- с воротной вены.

После выполнения гемостаза, следующего за реперфузией, в основном заключающегося в коррекции герметичности гепатикокавального анастомоза и дефектов стенки нижней полой вены, приступают к артериальной реконструкции. Принимается решение о выборе уровня печёночной артерии реципиента для анастомозирования с левой долевой печёночной артерией трансплантата. Анастомоз накладывается атравматической нерассасывающейся нитью «Пролен» 7/0. Для увеличения просвета анастомозируемых сосудов прибегают к продольному рассечению соответствующих стенок артерий трансплантата и реципиента.

Сосудистые анастомозы необходимо формировать при оптическом 3-х кратном увеличении операционного поля.

Билиарную реконструкцию выполняют путем наложения гепатикоюноанастомоза с выключенной по Ру петель тощей кишки. Диаметр протока трансплантата может быть увеличен за счет продольного рассечения его стенки. Дренаживание желчных путей при выполнении билиарной реконструкции нецелесообразно.

Операция завершается тщательным гемостазом и дренированием брюшной полости.

Другие виды лечения:

при фульминантной печеночной недостаточности/выраженной печеночноклеточной недостаточности:

- плазмаферез;
- альбуминовый диализ (МАРС-терапии).

при печеночно-почечной недостаточности:

- гемодиализ.

3.6. АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИИ

Периоды анестезиологического обеспечения:

период I – гепатэктомия;

период II – агепатический период;

период III – реперфузия имплантированного органа;

период IV – неогепатический.

Медикаменты:

Гипнотики - тиопентал-натрия, мидазолам, пропофол

Миорелаксанты – сукцинилхолин, атракуриум, цисатракуриум

Флаконы с изофлюраном или севофлюраном

Опиоидные анальгетики – фентанил, суфентанил

Симпатомиметики – эпинефрин, норэпинефрин, эфедрин, изопреналин, добутамин

Холинолитики - атропин

Ингибиторы протеолиза – апротинин, транексамовая кислота

Глюкокортикоиды (далее-ГК) – метилпреднизолон не менее 1 грамма на одну операцию

Моноинсулин

Раствор хлористого калия 7,5%

Раствор гидрокарбоната натрия 8,4%

Хлористый кальций 10%, глюконат кальция 10%

Маннитол, фуросемид

Фибриноген, концентрат факторов II, V, VII, X – типа «Бериплекс», препарат антитромбина-III {далее АТ-III} типа «Кибернин 500»

Инфузионные среды:

0,9% раствор хлорида натрия по 500 мл и 250 мл;

раствор Рингера;

гидроксиэтилкрахмал 6% и 10% по 500 мл;

растворы желатина - гелофузин по 500 мл

глюкоза 5% и 10% по 500 мл.

Гемотрансфузионное обеспечение:

Лейкодеплецированная свежемороженая плазма (далее-СЗП) – 10 доз к началу гепатэктомии и 10 доз резервированной для использования по ходу операции.

Эритроцитная масса – лейкодеплецированная или обедненная лейкоцитами и тромбоцитами (далее-ЭМОЛТ) – 5-10 доз к началу гепатэктомии и 5- 10 доз резервированной для использования по ходу операции. Цель гемотрансфузии - достичь содержания гемоглобина в пределах 100 г/л и гематокрита – более 30%.

Концентрат тромбоцитов – 10-20 доз в зависимости от показаний. Показания для переливания концентрата тромбоцитов – уровень тромбоцитов в крови больного менее 50×10^9 /л, функциональная неполноценность тромбоцитов и наличие петехий. Дозировка - 1 доза ($0,5 \times 10^{11}$) на 10 кг массы тела на одно переливание.

Дооперационное ведение. Госпитализация реципиента в отделение трансплантации или интенсивной терапии в экстренном порядке.

Подготовка к операции:

Средства для лечения состояний, связанных с нарушением кислотности (ранитидин или фамотидин внутривенно, омепразол или пантопразол внутривенно).

Метоклопрамид или домперидон внутривенно.

Очистительная клизма, голод.

Непосредственно перед подачей реципиента в операционную – душ, бритьё операционного поля, предварительная обработка кожи пациента антисептиком, одевание эластичных бинтов или чулок. Санация полости рта (очистить зубы, если имеются протезы, последние снимаются).

Инфузионная терапия (по показаниям).

У пациентов с циррозом печени по классу тяжести Child-Pugh B имеются признаки начинающейся энцефалопатии с нарушением функции ГАМК-рецепторов. Таким пациентам, как правило, премедикация не требуется. Пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой можно назначить мидазолам в половинной дозировке – 2,5-3,75 мг.

Интраоперационное ведение.

Подготовка к общей анестезии и мониторинг:

Поддержание температуры воздуха в операционном зале не менее 22°C;

Укладка в операционной на обогревающий матрац, позиция на спине, гелевые подушки под голову, крестец, пятки, термоодеяло с подключенным феном.

Базовый гемодинамический мониторинг: частота сердечных сокращений, АД неинвазивное, ЭКГ, сатурации кислорода (далее- SpO₂).

Катетеризация периферической вены 14 или 16 G.

Цефалоспорин 3-го поколения и метронидазол внутривенно, с последующим интраоперационным введением этих препаратов через 4 часа.

Преоксигенация 100% кислородом

Индукция в анестезию

Фентанил или суфентанил внутривенно.

Тиопентал натрия (2,5-4мг/кг), или пропофол 1,5- 2 мг/кг, или мидазолам (0,1-0,15 мг/кг).

Атракуриум безилат, суксаметоний.

Предпочтительна быстрая последовательная индукция с приёмом Селика.

Оротрахеальная интубация

После индукции:

Инфузионная терапия – кристаллоиды только во время индукции в анестезию (максимально 500 мл), в дальнейшем возмещение потерь жидкости лейкодеплецированной свежезамороженной плазмой. При возмещении кровопотери соотношение эритромаcсы/СЗП 1:2. Целевое значение уровня гемоглобина 100 мг/л, центрального венозного давления (далее-ЦВД) не выше 10 см H₂O.

Обеспечение центрального венозного доступа справа (т.к. магистральные сосуды слева могут понадобиться для проведения ОВВШ) – четырёх просветный центральный венозный катетер и катетер Сван-Ганца.

Установка катетера в лучевую артерию и контроль инвазивного АД или артериального катетера в бедренную артерию для мониторинга показателей гемодинамики по технологии PICCO.

Гемодинамический мониторинг (ЧСС, АД неинвазивное, АД инвазивное, давление в легочной артерии (по показаниям), постоянное ЦВД, ЭКГ в 2-х отведениях с контролем смещения сегмента ST, SpO₂, газовый мониторинг и мониторинг параметров вентиляции (Vt, MV, Ppeak, Pplat, Fi/ET O₂, Fi/ETCO₂, Fi/ETVA. Мониторинг температуры – ректальная, или пищеводная, или в мочевом пузыре ассоциированным с термодатчиком катетером Фолея. BIS - мониторинг.

Контроль сердечного выброса одним из методов – PICCO- plus или по технологии Сван-Ганца – по показаниям.

Катетер Фолея с системой почасового контроля диуреза.

Назогастральный зонд.

Защита глаз (специальный гель и заклеивание пластырем).

Подготовка систем:

быстрой инфузии (типа Rapid Infusion Pump, Fast Flow Fluid Warmer, Level 1);
селлсейвер (типа C.A.T.S.);
аппаратов подогрева инфузионных сред,
размораживания компонентов крови;

Лабораторный контроль:

определение параметров КОС;
коагулограмма;
факторы свёртывания (II, V, VII, X, антитромбин III)
тромбоэластограмма;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, уровень активности ГГТ и ЩФ, определение концентрации электролитов крови (К, Na, Са, Cl); уровень активности АлАТ, уровень активности АсАТ общий анализ крови + подсчет количества тромбоцитов крови.

Поддержание анестезии:

Вентиляция – низкопоточковая анестезия воздушно-кислородной смесью (1/1) с ингаляционным анестетиком Севофлюран (0,8-1,6 МАС) или Изофлюран (0,5-1,2 МАС) под контролем показателей BIS. Избегать N₂O! ИВЛ – FiO₂: 50% (под контролем SpO₂), ETCO₂ 35-45 мм ртутного столба, PEEP 5-10 см H₂O.

Обязательный газовый мониторинг – O₂, CO₂, анестетик - на вдохе и выдохе, пульсоксиметрия.

Анальгезия – фентанил или суфентанил болюсами или через шприцевой дозатор до окончания этапа гепатэктомии и начала агепатического периода.

Миорелаксация – атракуриум безилат или цисатракуриум по требованию.

Период 1 - гепатэктомия.

Начало – кожный разрез, окончание – удаление печени реципиента.

Проблемы и их решения:

Кровотечение из операционной раны и через шунты;

Гемодинамические нарушения (включая вторичные аритмии, в результате

манипуляций на нижней полой вене, снижение венозного возврата и компрессии перикарда в следствие тракции печени). С учетом низкого общего периферического сосудистого сопротивления (далее-ОППС) у больных с печеночной недостаточностью, гепаторенальным синдромом (далее ГРС) и полиорганной дисфункцией рекомендуется раннее применение вазопрессоров, препарат выбора – норэпинефрин (через шприцевой дозатор, или капельная инфузия 1 мг на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида).

Олигоурия:

поддержание почечного кровотока для исключения некроза почечных канальцев;

инфузия допамина в дозе 2,5 мкг/кг/мин;

маневр с объемом переливаемой жидкости, маннитолом, фуросемидом, норэпинефрином для поддержания давления, введение электролитов.

Гипоксемия:

устраняется увеличением фракции кислорода во вдыхаемой смеси положительное давление в конце выдоха (далее-ПДКВ).

Гипотермия:

приводит к увеличению общего периферического сопротивления, кардиодепрессии с выраженной брадикардией, снижению периферического кровотока и насыщению крови кислородом, нарушениям гемостаза. Минимально допустимая T-34 °C:

поддержание оптимальной температуры в операционной, введение подогретых растворов через системы типа Level 1, подогреваемые матрасы и обдув теплым воздухом туловища и конечностей, а также использование теплообменника Віоритр.

Гиперкалиемия:

введение растворов, в которых отсутствует калий;

лечение: введение хлорида кальция, растворов глюкозы, инсулина, раствора гидрокарбоната натрия;

Гипокальциемия:

Контроль ЭКГ, интервала QT.

введение хлорида кальция для поддержания сердечного выброса и АД при снижении уровня Ca^{2+} менее 1 ммоль/л.

Метаболический ацидоз:

терапия при pH менее 7.35 раствором гидрокарбоната натрия.

Анемия:

поддержание гематокрита не ниже 30%;

контроль гемоглобина непосредственно в операционной, оптим. показатель – 100 г/л;

коррекция с помощью трансфузий ЭМОЛТ или эритроцитарной массы совместимой по системам ABO и Rh фактору через лейкоцитарные фильтры, использование кровосберегающих технологий (селлсейвер при кровопотере более 600 мл, хирургическая техника, гемодилюция);

при массивной гемотрансфузии инактивация цитрата – внутривенное введение хлорида кальция 10% (20 мл на 500мл эритроцитарной массы).

Коагулопатия:

диапедезные кровотечения при дефиците факторов свёртывания и кровотечения при выделении печени и гепатэктомии при несостоятельном хирургическом гемостазе;

особенно тщательный хирургический гемостаз (на всех этапах возможно кровотечение);

переливание лейкодеплецированной СЗП или свежзамороженной плазмы через лейкоцитарные фильтры, криопреципитата, коррекция дефицита факторов свертывания (Фибриноген, концентрат факторов II, V, VII – типа «Бериплекс», препарата АТIII – типа «Кибернин 500»), контроль тромбоэластограммы, переливание тромбоцитарной массы (по показаниям);

при тромбоцитопении и гиперспленизме – трансфузия тромбоконцен- трата через лейкоцитарные фильтры. Цель – поддержание тромбоцитов на уровне не менее 50×10^9 /л;

контроль времени свертывания непосредственно в операционной, коагулограммы, уровня факторов II, V, VII, X, АТ III, фибриногена,

тромбоэластограммы, количества тромбоцитов.

Введение ингибиторов протеолиза: транексамовая кислота

Введение антибиотиков: метронидазол, цефобактам внутривенно каждые 4 часа

Лабораторный контроль

определение параметров КОС;

коагулограмма;

тромбоэластограмма;

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, уровень активности ГГТ и ЩФ, определение концентрации электролитов крови (К, Na, Ca, Cl); уровень активности АлАТ, уровень активности АсАТ;

общий анализ крови + подсчет количества тромбоцитов крови.

Период II - агепатический период:

Начало – пережатие печёночной артерии, нижней полой и воротной вены, окончание – реперфузия донорской печени.

С началом агепатического периода прекращается инфузия фентанила.

Проблемы и их решения:

Гемодинамические нарушения:

вследствие снижения венозного возврата к сердцу при пережатии нижней полой и воротной вены, венозном застое в бассейне воротной вены и/или неадекватного вено-венозного шунтирования.

Терапия – тщательно взвешенная инфузионная терапия на фоне инфузии через перфузор норэпинефрина в малых дозах – 0,05 мкг/кг/мин (коррекция гиповолемии свежемороженой плазмой, при гемоглобине менее 100 мг/л - переливание эритроцитарной массы) под контролем АД, ЦВД, сердечного выброса, давления заклинивания в лёгочной артерии/ внутригрудного объёма жидкости (метод PICCO или катетер Сван Ганц).

Цель – поддержание адекватного внутрисосудистого объёма, профилактика перегрузки объёмом, которая усугубится после реперфузии донорской печени.

Непосредственно перед реперфузией:

при адекватной объёмной нагрузке и сохраняющемся среднем АД менее 70 мм ртутного столба увеличить дозу вводимого через перфузор норэпинефрина;

поддерживать давление при входе в систему ОВВШ не менее 60-80 мм ртутного столба с максимальным кровотоком, но не менее 1000 мл/мин. После того, как наложен анастомоз портальной вены, скорость следует снизить до 1-1,5 л/мин;

перейти на гипервентиляцию с $FiO_2=100\%$, увеличить объем свежего газа до 3-4 л/мин.

Ацидоз:

терапия при рН менее 7.35 раствором гидрокарбоната натрия.

Перед реперфузией ацидоз должен обязательно скорректирован. Целевое рН – 7,45.

Гипокальциемия: (согласно разделу: гепатэктомия, проблемы)

Гиперкалиемия: возникает при массивных трансфузиях препаратов крови, поступлении из тканей.

Лечение - инсулинотерапия.

Умеренная гипокалиемия желательна на этой стадии для предотвращения последующей гиперкалиемии (это имеет важное значение при использовании в качестве консервирующей среды «UW», «Eurocolins», риск гиперкалиемии значительно ниже при использовании «Кустодиола»).

Введение 10 мл 10% кальция хлорида за 5-10 мин до реперфузии для профилактики гиперкалиемии.

Гипотермия: (согласно разделу: гепатэктомия, проблемы).

Анемия: (согласно разделу: гепатэктомия, проблемы).

Расстройство коагуляции:

нарастает коагулопатия и фибринолиз из-за отсутствия синтетической функции печени;

переливание лейкодеплецированной СЗП или свежзамороженной плазмы через лейкоцитарные фильтры, коррекция дефицита факторов свертывания (фибриноген, концентрат факторов II, V, VII – типа «Бериплекс», препарата АТ-III – типа «Кибернин 500» контроль тромбоза, переливание

тромбоцитарной массы (по показаниям);

при тромбоцитопении и гиперспленизме – трансфузия тромбоконцентрата через лейкоцитарные фильтры. Цель – поддержание на уровне не менее $50 \times 10^9/\text{л}$;

контроль время свертывания непосредственно в операционной, коагулограммы, уровня факторов II, V, АТ III, фибриногена, тромбоэластограммы, общего анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов.

Лабораторный контроль:

определение параметров КОС + электролиты (ежечасно),

коагулограмма (по требованию) и непосредственно перед реперфузией.

тромбоэластограмма в начале агепатического периода и через 40 минут.

общий анализ крови + подсчет количества тромбоцитов после остановки кровотечения и по показаниям.

Период III и IV - постреперфузионный период и неогепатический.

Реперфузия может сопровождаться резким снижением температуры тела, брадикардией, различными изменениями сердечного выброса, увеличением ЦВД, давления заклинивания легочной артерии, снижением ОПСС, сердечного выброса.

Необходимо вернуться к нормовентиляции по низкому потоку после возвращения к норме уровня PaCO_2 в артериальной крови.

Проблемы и их решения:

Гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс.

Лечение: при необходимости введения - норэпинефрина – 0,5-1 мкг/кг болюсно, атропин – 0,5-1 мг болюсно.

Агрессивная инфузионная терапия СЗП под контролем АД, ЦВД, сердечного выброса, давления заклинивания в лёгочной артерии/ внутрилегочного объёма жидкости (метод РИССО или катетер Сван-Ганц).

При адекватной объёмной нагрузке и сохраняющемся среднем АД менее 70 мм ртутного столба увеличить дозу норэпинефрина титруемого через перфузор.

Высокое ЦВД вследствие застоя в печени.

Лечение: глицерил тринитрат, фуросемид, снижение ЦВД до 10 мм водного столба.

Гиперкалиемия:

Терапия при рН менее 7.35 раствором гидрокарбоната натрия, кальция хлоридом, инсулином.

Ацидоз: терапия при рН менее 7.35 раствором гидрокарбоната натрия

Гипотермия:

после реперфузии температура может снижаться на 1 градус;

после того как донорская печень начинает функционировать температура поднимается.

Воздушная эмболия, остановка сердца: полный комплекс реанимационных мероприятий.

Коагуляционные расстройства:

происходит ухудшение коагуляционного статуса.

для коррекции использовать лейкодеплецированную СЗП и/или криопреципитат. Для профилактики тромбоза анастомозов в начальную фазу реперфузии не использовать концентраты факторов свёртывания!

при наличии фибринолиза использовать ингибиторы протеолиза (транексамовая кислота) и лейкодеплецированную СЗП.

значительные улучшения наступают после 30-90 минут функционирования печени.

Лечение (согласно разделу: гепатэктомия, проблемы).

Лабораторный контроль:

определение параметров КОС + электролиты ежечасно, за 15 минут до, и через 15 минут после реперфузии,

коагулограмма по требованию.

тромбоэластограмма через 10 и 90 минут после реперфузии.

общий анализ крови + подсчет количества тромбоцитов после остановки кровотечения и по показаниям.

Транспортировка из операционной в сопровождении врача-анестезиолога-реаниматолога и медсестры-анестезиста на специализированной кровати с функциями поддержания и мониторинга основных показателей

жизнедеятельности (транспортная ИВЛ, мониторинг инвазивное АД, ЭКГ, SpO₂). В пути - ИВЛ кислородно-воздушной смесью, не прекращать инфузию кардиотоников (норэпинефрин) во время транспортировки. При транспортировке иметь с собой препараты в готовом для введения состоянии для оказания реанимационного пособия.

3.7. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Мониторинг пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде

1. Мониторинг:
 - ЭКГ – ежечасно, запись на ленту – 1 р/сут с последующим описанием в отделении функциональной диагностики;
 - пульсоксиметрия – постоянно;
 - частота дыхания – постоянно;
 - диурез – катетер Фолея со стерильным мочеприемником для измерения почасового диуреза;
 - контроль отделяемого из дренажей, учет отделяемого по каждому дренажу в отдельности;
 - учет отделяемого по назогастральному зонду;
 - учёт баланса жидкости (рекомендуемый +200, +300 мл в сутки).
 - температура тела – постоянно.
2. Контроль показателей газового и электролитного состава крови, кислотнощелочного равновесия каждые 3 часа;
3. Контроль показателей тканевого метаболизма каждые 3 часа: уровень лактата, содержание глюкозы в плазме крови;
4. Общий анализ крови (подсчет форменных элементов крови, уровень гемоглобина, гематокрита) один раз в сутки в течение 3х дней, далее при благоприятном течении послеоперационного периода три раза в неделю;
5. Биохимическое исследование крови (билирубин (общий прямой), АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, мочевины, креатинина, холестерина) один раз в сутки в течение 3 дней, затем три раза в неделю;

6. Показатели коагулограммы (время свертывания крови, протромбиновый индекс, МНО, агрегационная способность тромбоцитов, фибриноген, антитромбин III, протеин С) один раз в сутки в течение 3 дней, затем три раза в неделю;
7. Ежедневные микробиологические исследования крови в течение 7 суток, затем после 7 суток 2 раза в неделю;
8. Определение концентрации иммуносупрессивных препаратов. В течение 10 суток - ежедневно, далее - не менее 2 раза в неделю;
9. УЗИ - ежедневно 1-2р/сут в течение 7-10 суток;
10. Рентгенография органов грудной клетки 1-2 раза в неделю первые 2-3 недели;
11. КТ по показаниям.

Терапия в раннем послеоперационном периоде

Протокол лечения пациента включает в себя назначение антибактериальных и противогрибковых препаратов, спазмолитиков и протекторов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антибактериальная профилактика

Антибактериальный препарат в зависимости от эпидемиологической ситуации в стационаре. Дальнейшая тактика по результатам микробиологического мониторинга

Противогрибковая терапия

Стандартно флуконазол в дозе 100–200 мг/сут. В случае ретрансплантации, а также при использовании флуконазола до операции другой противогрибковый препарат (вориконазол, каспофунгин). При высеве грибов рода *Candida* и/или положительном маннановом тесте – Каспофунгин, Микамин, Вориконазол, Амфотерицин В (липидная форма) в возрастных терапевтических дозах. При высеве грибов рода *Aspergillus* – вориконазол в возрастных терапевтических дозах. При росте других грибов, отрицательном маннановом и галактоманнановом тесте, положительном бета-D-глюкановом тесте – липосомальный амфотерицин В в возрастных терапевтических дозах.

Блокаторы желудочной секреции: чаще всего ингибиторы протонной помпы и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов.

Спазмолитические средства при билиарном анастомозе по типу «конец в конец» но-шпа 2,0 Зр/сут, после восстановления перистальтики - дюспаталин перорально.

Гепарин по показаниям. Далее переход на низкомолекулярные гепарин.

Артериальное давление, ЧСС, ЧДД, температура должны регистрироваться каждые 6 часов до стабилизации состояния пациента, затем дважды в сутки. Необходимо ежедневно фиксировать данные осмотра и жизненно важные показатели: вес, температуру, максимальное и минимальное за сутки артериальное давление, водный баланс, отделяемое по дренажам, ЦВД.

Чрезвычайно важно строго следить за водным и коллоидным балансом. Отдельного внимания требует волемический статус пациента: асцит, жидкость в плевральных полостях, отеки, анасарка, ЦВД. Вес, объем введенной (выпитое, кристаллоиды) и выведенной жидкости (моча, рвота, желчь, неучитываемые потери – 500 мл/сут при отсутствии лихорадки), окружность живота на уровне пупка, ЦВД должны фиксироваться каждое утро. Коллоидный баланс учитывает потери по дренажам брюшной полости (асцит), грудной полости и замещение их с помощью белковых субстанций (препараты крови, в т.ч. СЗП, альбумин).

Ежедневно должны осматриваться все послеоперационные раны (послеоперационные швы, отверстия дренажей и др.). Все швы обрабатываются растворами антисептиков.

Часто при значительной задержке жидкости происходят существенные потери белка с асцитом по дренажам, через рану, дренажные отверстия. Наряду с усилением диуретической терапии возможно проведение парацентеза и ушивание дренажных отверстий. Значительные потери асцита необходимо компенсировать введением 400 мл 20% альбумина на каждые 2 л. Дренажи следует удалять при минимальном количестве отделяемого.

Катетеры (центральный венозный, периферические венозные, мочевого, дренажи), являясь источниками проникновения и персистирования инфекции, также должны быть под ежедневным контролем. Места введения центральных

катетеров, дренажей брюшной полости, желчного дренажа нужно регулярно обрабатывать. При извлечении центрального катетера необходимо отправлять на бактериологический анализ дистальную и подкожную части катетера отдельно. Мочевой катетер нужно извлекать как можно раньше для предотвращения развития мочевой инфекции.

Мониторинг (аппаратный, лабораторный, физиологический) в ОРИТ:

Инвазивный мониторинг

АД до 3 суток после операции, далее - по показаниям. После удаления артериального катетера – АД неинвазивное.

ЦВД до момента удаления катетера в центральной вене или перевода из отделения интенсивной терапии.

Катетер в легочной артерии до 1 суток (при отсутствии показаний к катетеру Сван-Ганца – удаление катетера после контроля свёртывания крови).

Мониторирование сердечного выброса в режиме реального времени методом PICCO, внесосудистой воды лёгких, вариабельности ударного объёма и пульсового давления, ОПСС, проницаемости лёгочных капилляров.

Газовый мониторинг и мониторинг параметров вентиляции. Пульсоксиметрия.

Диурез, дренажи, назогастральный зонд, желчь: почасовой контроль.

Каждые 6 часов в течение первых суток и каждые 12 часов в течение дальнейшего периода баланс введённой и выделенной жидкости (fluids in, fluids out).

При проведении заместительной почечной терапии контроль ультрафильтрации и объёма введенного субституата через 3 часа.

Мониторинг температуры – ректальная, или пищеводная, или в мочевом пузыре.

Каждые 4 часа до достижения стабильных показателей:

общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит) с подсчетом количества тромбоцитов;

биохимическое исследование крови: определение концентрации глюкозы,

лактата, определение концентрации электролитов крови (К, Na, Cl, общего и ионизированного Ca),

определение параметров КОС + артериальные газы крови;

коагулограмма (активированное время свертывания крови, АЧТВ, МНО, ПТВ, фибриноген, антитромбин-III),

при повышенной кровоточивости дополнительно РФМК, ПДФ, уровень факторов II, V, VII, X, тромбоэластограмма.

При геморрагическом отделяемом из дренажей более 100 мл/ч - содержимое дренажей на гемоглобин, по показаниям – амилаза.

Через 4 часа после поступления в ОРИТ – определение концентрации креатинина.

После поступления в отделение интенсивной терапии – рентгенография органов грудной полости в случае, если она не выполнялась на операционном столе

Ежедневные исследования в течение первой недели:

масса тела;

общий анализ мочи;

общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит) с подсчетом количества тромбоцитов, лейкоциты с подсчётом лейкоцитарной формулы (абсолютный и относительный),

определение параметров КОС (при проведении ИВЛ через 4 часа) - артериальные газы крови,

коагулограмма (активированное время свертывания крови, АЧТВ, МНО, протромбиновое время, фибриноген, АТ III),

при повышенной кровоточивости дополнительно - РФМК, ПДФ, уровень факторов II, V, VII, X, тромбоэластограмма.

биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, альбумина, билирубина общего и прямого, креатинина, глюкозы, мочевины, лактата, уровень активности АлТ, АсТ, ГГТП, лактат дегидрокиназы (далее-ЛДГ), ЩФ, α- амилазы, липазы, холинэстеразы, определение концентрации электролитов крови (К, Na, P, Cl, общего и ионизированного Ca); определение осмолярности крови.

определение концентрации С-реактивного протеина (далее-ЦРП), а при клиническом подозрении на развитие сепсиса – прокальцитониновый тест;

определение концентрации в крови такролимуса в течение 10 дней ежедневно, затем 2 раза в неделю;

Еженедельные анализы:

биохимическое исследование крови: определение концентрации Mg, триацилглицеринов, холестерина;

определение титров вирусов.

Контроль инфекционных заболеваний:

Ежедневно до 7 дней бактериологическое исследование на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы отделяемого ротоглотки, трахеи, дренажа, желчи, мочи.

Далее: дважды в неделю на посев мазок из ротоглотки и секрет из трахеи, желчь. При выявлении микроорганизмов обязательно определять чувствительность к антибиотикам. При инвазивных манипуляциях с удалением экссудата – бактериологическое исследование и исследование на чувствительность к антибиотикам.

При клинике инфекции - посев из раны, кровь из катетеров и из периферической крови на стерильность и чувствительность к антибиотикам. При удалении катетеров обязательно посев катетера на стерильность.

Исследование на вирусы и грибы..

Еженедельно: кровь на анализ вирусов и грибов, при наличии жидкости в плевральной полости - дважды в неделю.

Искусственная вентиляция легких

Данные аппаратного дыхательного мониторинга: спонтанный и управляемый дыхательный объем, частота самостоятельных (вспомогательных) вдохов, пиковое и платовое давление в дыхательных путях, сатурация артериальной крови кислородом, статический комплайнс.

Больные, имеющие органическое поражение системы дыхания и длительно пребывающие на ИВЛ, должны отлучаться от вентилятора поэтапно, согласно протоколу отлучения от ИВЛ.

Все пациенты отделения реанимации ежедневно осматриваются на предмет возможности перевода на спонтанное дыхание. Кандидатам на перевод проводится 3-минутный тест спонтанного дыхания. Хорошо переносящие 3-минутный спонтанный тест проходят, соответственно 30 и 120 минутный тесты.

При плохой переносимости какого-либо из шагов, параметры вентиляции устанавливаются на исходном уровне, а тест повторяется на следующий день.

Больные в раннем послеоперационном периоде, восстановившиеся до 8 и более баллов по шкале Aldrete могут быть безопасно экстубированы и переведены на спонтанное дыхание увлажненным кислородом через носовые катетеры при отсутствии клинических показаний к проведению респираторной поддержки и/или поддержанию проходимости дыхательных путей

Показания к бактериологическому исследованию мокроты:

пациенты, у которых длительность нахождения интубационной трубки превышает 24 часа.

новые или прогрессирующие инфильтраты на рентгенограмме легких.

как минимум два из перечисленных критериев:

- температура более 38°C;
- лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$;
- гнойная мокрота.

Все длительно пребывающие на ИВЛ пациенты нуждаются в постановке желудочного зонда (орогастральное введение предпочтительнее из-за меньшего риска возникновения осложнений).

Для гигиены трахеобронхиального дерева и аспирации секрета у больных, находящихся на ИВЛ необходимо использование одноразовых наборов для санации, состоящих из одноразового катетера, стерильных перчаток и стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Недопустимо использование катетеров, перчаток и 0,9% раствора натрия хлорида более чем на одну процедуру санации.

Коррекция водно-электролитного баланса

Метаболический алкалоз часто является результатом массивных гемотрансфузий в операционной, гипокалиемии и использования диуретиков в

раннем послеоперационном периоде.

Декомпенсированный метаболический ацидоз нуждается в коррекции гидрокарбонатом натрия при снижении рН ниже 7,2. Гидрокарбонат натрия переливается болюсами по 1 ммоль/кг на фоне мониторинга параметров (КОС). Коррекция рН проводится до значения стресс-нормы (7,2).

Калий - обычно наибольшие потребности у больного в первые 48 часов после оперативного вмешательства. Коррекция - нормальный объем инфузии 2-3 ммоль/кг/день в сочетании с инфузией инсулина (и глюкозы при гипогликемии).

Натрий – гиперальдостеронизм перед операцией и дисфункция почек приводят к задержке натрия. Избыток натрия приводит к послеоперационному асцитическому отеку, периферическим отекам и отеку легких. Плазма и ГЭК обеспечивают необходимое количество натрия. Рекомендовано - ограничение инфузии натрийсодержащих растворов в первый послеоперационный день.

Кальций – обычно снижен в раннем послеоперационном периоде. При проведении гемотрансфузий вводят 2,5-4 мл 10% хлорида кальция на каждый литр гемотрансфузии. В анализе крови поддерживать уровень ионизированного кальция не ниже 1 ммоль/л.

Уровень глюкозы - обычно повышен в ближайшем послеоперационном периоде как признак функционирования трансплантата. Исключают растворы глюкозы (за исключением комбинированного парентерального питания). Инсулин назначают при уровне глюкозы более 7 ммоль/л в виде продленной инфузии через перфузор. Контроль гликемии первые сутки не менее чем через 4 часа совместно с показателями КОС, далее в раннем послеоперационном периоде – не менее 4 раз в сутки, далее – по показаниям.

Лактат плазмы – может приводить к лактат-ацидозу при недостаточной функции трансплантата, почечной недостаточности, сахарном диабете, сепсисе. В поздних стадиях приводит к гипервентиляции с компенсаторным респираторным алкалозом. Терапия – разрешение причины лактатацидоза (гемодиализация, антибактериальная терапия, инсулинотерапия), исключение инфузионных растворов с лактатом, Контроль лактата первые сутки не менее чем через 4 часа совместно с показателями КОС, далее в раннем послеоперационном периоде – не

менее 2 раз в сутки и по показаниям.

Метаболические и респираторные нарушения КОС обычно разрешаются в течение 48 часов после операции при хорошо функционирующем трансплантате, разрешении ИВЛ и своевременном контроле и коррекции электролитных нарушений.

Коррекция системы коагуляции в послеоперационном периоде.

Профилактика:

мониторинг и поддержание водного баланса; контроль времени свертываемости.

Гематокрит поддерживают на уровне 30%.

Не допускать роста гематокрита до 35-40%.

Для этой цели переливают кристаллоиды, плазму, гидроксиполукрахмал

Объем в мл = вес × желаемое снижение гематокрита.

Низкомолекулярный гепарин.

Если в первые 6 часов послеоперационного периода нет признаков кровотечения, то назначают нефракционированный гепарин в/в 5 тыс ЕД/сут, который титруется на протяжении 5 суток шприцевым дозатором. Далее переход на низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин, дальтепарин)

Терапию продолжают в течение 5 дней, затем переходят на ацетилсалициловую кислоту (2 мг/кг внутрь если нет кровотечения, коагулопатии и тромбоцитопении менее 40000)

Гепарин отменяют за 24 часа до предполагаемой биопсии печени.

После ОТП с синдромом Бадда-Киари назначают варфарин.

При коагулопатиях

Переливание свежезамороженной плазмы через лейкоцитарные фильтры, коррекция дефицита факторов свертывания (криопреципитат, фибриноген, концентрат факторов II, V, VII, X – типа «Бериплекс», препарата АТШ – типа «Кибернин 500» контроль тромбоэластограммы, переливание тромбоцитарной массы (по показаниям).

При тромбоцитопении и гиперспленизме – трансфузия тромбоконцентрата через лейкоцитарные фильтры. Цель – поддержание на уровне не менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Кровотечение.

Послеоперационную кровопотерю возмещают эритро массой с 0,9% раствором хлорида натрия.

Причины внутрибрюшного кровотечения:

неполный гемостаз во время операции;

ранняя дисфункция трансплантата.

Контроль: время свертываемости, электролиты, гемоглобин, гемоглобин в содержимом дренажа.

Экстренное УЗИ брюшной полости

Гемоглобин, гематокрит из дренажей, откуда поступает кровь

Исследование: Допплер а.hepatica, v. portae.

Экстренная консультация врача-хирурга-трансплантолога.

Прогрессирующая потребность в крови (больше, чем 6 ЕД в первые 24 часа) является показанием для релапаротомии!

Если кровотечение остановилось, релапаротомия может быть необходима для удаления сгустков.

Требования к гемотрансфузии:

$V \text{ эр.массы} = \text{вес} \times 3 \times \text{необходимое увеличение гемоглобина (г/дл)}$

Концентрат тромбоцитов – 1 терапевтическая доза ($2-3 \times 10^{11}$);

Плазма - 10-20 мл/кг

Альбумин 5%- 10-20 мл/кг

Криопреципитат 2 МЕ F VIII/1 кг веса на одно ведение.

Желудочно-кишечное кровотечение может возникнуть из нескольких мест.

Причины: острые язвы пищевода, 12 перстной кишки, тонкой кишки, еюностомии у больных с Ру реконструкцией под воздействием условно патогенных микроорганизмов, CMV, клостридии.

Лечение: останавливают эндоскопически и проводят биопсию

Назначения: омепразол, ганцикловир, снижение дозы иммуносупрессоров.

Другие причины: свищи между ЖКТ и желчными путями, псевдоаневризмы печеночной артерии.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода

Причины: тромбоз воротной вены

Обследование при лихорадке неясного генеза

При любом значительном повышении температуры тела у реципиента трансплантата печени необходимо провести поиск причин лихорадки. Обязательным являются следующие анализы:

- 3 посева крови с промежутками по 20 минут и посев из катетера на аэробную и анаэробную флору;
- Посев отделяемого из дренажей, цитология; ПЦР CMV DNA;
- Посевы мочи, мазков с поверхностей ран, мокроты, слюны, желчи, отделяемого дренажей, кала (клостридии);
- при наличии асцита – пункция с цитологическим анализом и посевом асцитической жидкости.

Пункционная биопсия

Рекомендуется при наличии дисфункции трансплантата (II-B). Перед проведением процедуры обязательно исследование МНО и количества тромбоцитов. В случае повышения МНО более 2, снижения тромбоцитов менее 40 000 биопсия противопоказана без применения дополнительных мер: переливания двух доз СЗП и/или доз тромбомассы с лабораторным контролем. Процедура проводится обязательно под прикрытием антибиотиков (цефуроксим или аугментин в/в). После процедуры назначается строгий постельный режим в положении на правом боку в течение 2 часов с ежечасным контролем АД и ЧСС, ЧДД. Через 3 часа после биопсии проводится анализ концентрации гемоглобина крови, в случае снижения немедленно УЗИ трансплантата и органов брюшной полости. При возникновении одышки, боли при вдохе, боли под лопаткой необходимо исключить пневмоторакс.

4.8. НАЧАЛЬНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Уровень иммуносупрессии должен быть одновременно достаточным для того, чтобы предотвратить отторжение с одной стороны, и минимальным, чтобы не вызывать развитие токсичности с другой.

Иммуносупрессия при трансплантации печени основана, главным образом, на ингибиторах кальциневрина. При назначении ингибиторов кальциневрина необходимо следовать рекомендациям по использованию препаратов с узким терапевтическим индексом.

Трансплантат печени менее подвержен отторжению (II-B) и требует менее интенсивной иммуносупрессии по сравнению с другими органами (II-B).

- возможность трансплантации печени при положительной реакции crossmatch или при ABO-несовместимости;
- отсутствие значимого влияния совпадения по HLA-антигенам на результат трансплантации;
- крайне редкие наблюдения сверхострого отторжения;
- полное восстановление функции после перенесенного тяжелого отторжения;
- отсутствие негативного влияния острого отторжения на отдаленный
- результат и низкая частота хронического отторжения;
- развитие толерантности, допускающей полную отмену иммуносупрессии у некоторых больных.

Однако при всех преимуществах трансплантации печени, связанных с высокой устойчивостью трансплантата к иммунной реакции организма реципиента, проведение медикаментозной иммуносупрессии является решающим компонентом лечения реципиентов, поскольку риск потери трансплантата в результате острого или хронического отторжения существует всегда и представляет угрозу для жизни больного. Использование различных комбинаций препаратов обеспечивает

индивидуальный подбор иммуносупрессии, соответствующей функции трансплантата, заболеванию реципиента и его коморбидному статусу, а также степени выраженности побочных эффектов. Результаты трансплантации печени к настоящему времени достигли высоких показателей. Мировая статистика свидетельствует о средней 90% 1-летней и 50-75 5-летней выживаемости реципиентов. В то же время частота острого отторжения в течение 1-го года после трансплантации печени колеблется от 5% до 30%, и большинство случаев приходится на первые месяцы после трансплантации. Успешно пролеченные эпизоды острого отторжения не приводят к нарушению функции трансплантата печени в последующем, однако повторные эпизоды острого отторжения, часто субклинические, предрасполагают к развитию хронического отторжения и ускорению утраты функции трансплантата.

Индукция иммуносупрессии при трансплантации печени желательна не столько с точки зрения профилактики отторжения, сколько в целях временного прикрытия на период, когда невозможно, нежелательно или ограничено применение других иммунодепрессантов. Использование индукции позволяет свободно и безопасно модифицировать начальную иммуносупрессию, вплоть до ее отсроченного назначения, при развитии нестандартных клинических ситуаций и осложнений.

Обычно для индукции применяется базиликсимаб (Симулект) по стандартной схеме (интраоперационно до реперфузии и на 4 сутки после операции). Антитимоцитарный иммуноглобулин показан в случае выполнения трансплантации сенсibilизированным больным, при положительной реакции cross-match, одномоментных трансплантациях с почкой или поджелудочной железой. Применять его следует с осторожностью, учитывая исходную лейко- и тромбоцитопению у больных циррозом печени.

Протокол трехкомпонентной иммуносупрессии с индукцией после трансплантации печени

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
-----------------	----------------------	---------------------------------

Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг или 500мг вне зависимости от массы тела
Метилпреднизолон	1-е сутки	125 мг
	2-е сутки	100 мг
	3-и сутки	80 мг
	4-е сутки	60 мг
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 2 мг в 2 приема после восстановления перистальтики
Микофенолаты	1-3 сутки	Внутрь 1000 (720) мг 2 p/сут

**«Бесстероидный» протокол двухкомпонентной иммуносупрессии с
индукцией после трансплантации печени**

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг или 500мг вне зависимости от массы тела
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 2 мг в 2 приема после восстановления перистальтики
Микофенолаты	1-3 сутки	Внутрь 1000 (720) мг 2 p/сут

Протокол монотерапии такролимусом с индукцией после трансплантации печени

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг или 500мг вне зависимости от массы тела
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 2 мг в 2 приема после восстановления перистальтики

Особенности начальной иммуносупрессии у реципиентов

Иммуносупрессивная терапия (стандартная схема) включает в себя:

- Инфузию базиликсимаба 10 мг в/в интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки;
- Инфузию метилпреднизолона 10 мг/кг (500мг вне зависимости от массы тела) в/в интраоперационно перед портальной реперфузией трансплантата с дальнейшим пятикратным уменьшением дозировки с 1-х послеоперационных суток и далее снижением (в зависимости от массы тела). В такой дозировке метилпреднизолон вводится ежедневно в течение 2-3 недель, пока энтеральное питание не расширится до полного объема по возрасту, после чего пациент переводится на пероральный прием 4 или 8 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки в утренние часы (до 3 месяцев);

- Прием такролимуса с конца 4-х послеоперационных суток в начальной дозе 2мг в 2 приема внутрь с дальнейшей коррекцией дозировки в зависимости от сывороточной концентрации препарата, а также артериального давления, уровня сывороточной мочевины, креатинина, наличия или отсутствия признаков инфекционных осложнений. Целевая концентрация такролимуса в течение первого полугодия после трансплантации составляет 7-10 нг/мл, далее – 6-8 нг/мл;

- При наличии показаний, не ранее 3-й недели после трансплантации, после нормализации функции ЖКТ и купирования исходной цитопении, к терапии могут быть добавлены микофенолаты: микофеноловая кислота 900 мг/м² или микофенолата мофетил 1200 мг/м².

Показания к назначению микофенолатов:

- перенесенный криз отторжения трансплантата;
- признаки недостаточности иммуносупрессии на фоне адекватной сывороточной концентрации такролимуса;
- целесообразность поддержания низкой концентрации такролимуса по причине сопутствующих заболеваний (неврологических заболеваний и/или поражения почек).

3.9. ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:

№ п/п	МНН ЛС	Способ применения	Кратность применения	Длительность применения	УД
<i>Иммунодепрессанты</i>					
1.	Такролимус	внутри 0,1-0,3 мг/кг массы тела	2 раза в сутки	пожизненно	А

2.	Такролимус пролонгированного действия	внутри 0,1-0,3 мг/кг массы тела	1 раз в сутки	пожизненно	А
3.					
4.	Циклоспорин	внутри 10-15 мг/кг массы тела	2 раза в сутки	пожизненно	А
5.	Микофенолат мофетил	внутри по 1500-2000 мг в сутки	2 раза в сутки	пожизненно	А
6.	Микофеноловая кислота	внутри 1080 - 1440 мг в сутки	2 раза в сутки	пожизненно	А
7.	Ритуксимаб*	375 мг/м ² , внутривенно	1 раз в день	1-2 раза	В
	Иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий*	1,0-1,5 мг/кг массы тела	1 раз в день	от 3 до 7 суток	А
	Кроличий иммуноглобулин к Т- лимфоцитам человека	2,0-5,0 мг/кг массы тела	1 раз в день	от 3 до 7 суток	
Глюкокортикостероиды					
8.	Метилпреднизолон	внутривенно	от 1 до 3 раз в день	от 3 до 7 суток	А
9.	Преднизолон/ Метилпреднизолон	внутри	от 1 до 2 раз в день	от 3 до 7 суток	А

(NB! *препараты применять после регистрации на территории РУз).

Перечень дополнительных лекарственных средств:

№ п/п	МНН ЛС	Способ применения	Кратность применения	Длительность применения	УД
<i>Иммунодепрессанты</i>					
1.	Эверолимус	внутри 0,5-2,0 мг в сутки	2 раза в сутки	пожизненно	В
<i>Гипогликемические средства</i>					
2.	Инсулин длительного действия	подкожно/ внутримышечно	от 1 до 3 раз в день	по показаниям	А
3.	Инсулин короткого действия	подкожно/ внутримышечно	от 1 до 3 раз в день	по показаниям	А
<i>Противовирусные средства, препараты выбора</i>					
4.	Фамцикловир	внутри	1-2 раза в сутки	по показаниям	В
	Валацикловир	внутри	1-2 раза в сутки	по показаниям	В
5.	Ганцикловир*	в/в	1 раз в сутки	7-14 дней	В
	Валганцикловир	внутри 800 мг в сутки	2 раза в сутки	от 3 до 9 мес.	В
<i>Противогрибковые средства, препараты выбора</i>					
7.	Микафунгин	внутривенно	1-3 раза в день	от 3 до 14 дней	В
8.	Каспофунгин	внутривенно	1-3 раза в день	от 3 до 14 дней	В

9.	Нистатин	внутри	4-6 раз в сутки	от 10 до 60 дней	С
10.	Флуконазол	внутри	1 раз в 3 дня	от 3 до 6 мес.	В
Антитромботические средства					
11.	Гепарин натрия	внутривенно/ подкожно	1 -3 раза в день	от 1 до 10 дней	В
Антикоагулянты					
12.	Эноксапарин натрия	подкожно	1 раз в день	по показаниям	В
13.	Надропарин кальция	подкожно	1 раз в день	по показаниям	В
Гастропротекторы					
14.	Рабепразол	внутри	1 раз в день	от 3 до 6 мес.	В
15.	Пантопразол	внутри	1 раз в день	от 3 до 6 мес.	В
16.	Омепразол	внутри	1 раз в день	от 3 до 6 мес.	В
Диуретические средства					
17.	Фуросемид	внутри	по показаниям	по показаниям	В
18.	Маннитол	внутривенно	по показаниям	по показаниям	В
Вазодилататоры					
19.	Алпростадил	внутривенно	1 раз в день	по показаниям	В
Гипотензивные средства, препараты выбора					
20.	Амлодипин	внутри	1 раз в день	по показаниям	А
21.	Моксонидин	внутри	1 раз в день	по показаниям	В
22.	Бисопролол	внутри	1 раз в день	по показаниям	В

Антибактериальные средства, препараты выбора					
23.	Цефазолин				
24.	Цефуроксим,				
25.	Цефтриаксон,	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	А
26.	Цефтазидим,				
27.	Цефепим				
28.	Амоксицилина/клавуанат,	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	А
29.	Пиперацилина				
30.	тазобактам				
31.	Амикацин, Канамицин	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	А
32.					
33.	Меропенем,				
34.	Дорипенем,	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	
35.	Имипенеам				
36.	Левифлоксацин,				
37.	Моксифлоксацин,	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	А
38.	Офлоксацин				
39.	Ванкомицин,				
40.	Метрид,	в/в; в/м	2 – 3 раза в день	от 5 до 10 дней	А
Противомикробное средство комбинированное					
41.	Ко-тримаксазол	внутри	1 раз в день	от 3 до 6 мес.	В
Компоненты крови					
42.	Свежезамороженная плазма	в/в	1 – 2 раза в день	от 3 до 14 дней	
Компоненты крови					

43.	Тромбоцитарная масса	внутривенно	по показаниям	по показаниям	
44.	Имуноглобулин G нормальный человеческий	0,2-0,8 г/кг внутривенно	1 раз в день	от 3 до 7 суток	
<i>Плазмозаменители</i>					
45.	Альбумин	внутривенно	по показаниям	по показаниям	А

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ЦИРРОЗ ВА
ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ»**

Ташкент - 2025

1. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 10% населения мира имеет хронические заболевания печени, что составляет более полумиллиарда (600 миллионов) человек, при этом более 20 миллионов человек по всему миру страдают циррозом и (или) раком печени. Показатель заболеваемости циррозом печени (ЦП) составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения. По прогнозам ВОЗ в ближайшие десятилетия число таких пациентов увеличится более чем на 60%, что обусловлено широким распространением гепатотропных интоксикаций и вирусных поражений печени. Согласно статистике Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, показатель заболеваемости ЦП по состоянию на 2020 год составил 47,8 на 100 тысяч населения, стандартизированный коэффициент смертности по причине хронических заболеваний и ЦП составил 42,5 на 100 тысяч населения. По данным ВОЗ показатель смертности от ЦП среди населения Республики Узбекистан составил среди мужчин 46,2 на 100 тысяч населения, а среди женщин 31,7 на 100 тысяч населения.

Терминальная печеночная недостаточность - исход естественного течения многих хронических и острых заболеваний печени, врожденных и очаговых поражений печени, охватывающих различные группы населения, включая детей раннего детского возраста.

Основопологающей задачей в определении тактики лечения больных ЦП является оценка степени тяжести течения диффузного процесса в печени с прогнозом формирования его осложнений, в том числе, имеющих высокий риск фатального исхода. В современной гепатологии активно продолжается поиск универсальных критериев, включающих в себя многофакторную оценку тяжести течения и определение прогноза ЦП.

На развитие радикального лечения ЦП за последние два десятилетия серьезно повлияло широкое внедрение трансплантации печени. Количество выполняемых в год трансплантаций печени, только в США составляет 21,4 на 1 млн населения, в странах Европы данный показатель варьирует от 10,6 до 26,3, составляя в среднем 13,6, в основе своей данный вид вмешательств в этих странах носит характер

трупной пересадки (DDLT), а родственная трансплантация (LDLT) выполняется преимущественно детям с врожденными пороками развития.

Если в одних странах, успешно сочетающих использование трупной и родственной трансплантации печени, последняя предназначена почти полностью для детей, то в других - где трупное донорство по разным причинам отсутствует, родственная трансплантация приобретает определяющее значение.

Улучшение результатов пересадки печени можно связать с более тщательным отбором реципиентов, усовершенствованием хирургической техники и методов реабилитации в послеоперационном периоде. Несмотря на значительный накопленный опыт хирургические осложнения (билиарные проблемы, артериальные и венозные тромбозы) остаются основной причиной ранней летальности (10%-15%) среди реципиентов, перенесших трансплантацию печени.

Совершенствование хирургической техники, развитие методов визуализации анатомических особенностей строения печени донора, интраоперационная навигация для разделения паренхимы на сегодняшний день позволили существенно улучшить непосредственные результаты вмешательства и снизить летальность в течение первых трех месяцев после операции - с 50% в 1984 г. до 10% в 2002 г., по данным Европейского регистра трансплантации печени. Наиболее серьезной причиной летальности после ортотопических трансплантаций печени считаются сосудистые осложнения. Результаты одного из крупнейших когортных исследований AASL под руководством С.Е. Freise показали, что частота артериальных тромбозов при ортотопических трансплантациях печени от живых доноров составила 6,5%, а при ортотопических трансплантациях печени от посмертных доноров – 2,3%, частота портальных тромбозов – 2,9 и 0% соответственно.

Таким образом, показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов в большой степени зависят от особенностей хирургической тактики, нозологии и тяжести исходного состояния реципиента. Важное значение для улучшения ближайших и отдаленных результатов играет оснащение центра, подготовка специалистов трансплантологов, смежных специалистов, таких как реаниматологи, анестезиологи, патоморфологи, гепатологи, эндоскописты, эндоваскулярные хирурги.

1. ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Отторжение после трансплантации печени

При современных схемах иммуносупрессии частота острого клеточного отторжения составляет не более 30% в первые 12 мес. после трансплантации. Как правило, оно подавляется усилением иммуносупрессии, и случаи потери трансплантата в результате острого отторжения в настоящее время встречаются весьма редко.

Отторжение пересаженной печени может развиваться на любых сроках и должно быть заподозрено при развитии дисфункции трансплантата, проявляющейся клинически (асцит, желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, лихорадка) или только биохимическими отклонениями. Дифференциальный диагноз проводится между следующими состояниями.

Дифференциальная диагностика при отторжении трансплантата

Группа причин	Причины
Паренхиматозное повреждение трансплантата	Реакция отторжения; Лекарственная токсичность.
Желчные осложнения	Стриктура (анастомотическая, ишемическая); Желчный сладж/конкременты; Холангит; Подтекание желчи и желчные скопления.
Сосудистые осложнения	Тромбоз и/или стеноз печеночной артерии; Синдром обкрадывания;

	Тромбоз и/или стеноз воротной вены.
--	-------------------------------------

Традиционным способом лечения криза отторжения (RAI 6 и более) является внутривенное введение глюкокортикоидов (обычно трехкратное болюсное введение 0,5– 1,0 г метилпреднизолона, но не более 3г). Эффективность лечения оценивается по динамике лабораторных показателей.

Использования такролимуса и тенденцией к исключению глюкокортикоидов из протоколов иммуносупрессии появился опыт борьбы с начальными проявлениями отторжения (RAI 3-5) путем повышения дозы такролимуса или добавления микофенолатов. Кроме того, возможна конверсия с циклоспорина на такролимус.

С особой осторожностью следует подходить к назначению пульс-терапии у больных хроническим гепатитом С, поскольку внутривенное введение глюкокортикоидов может усилить репликацию вируса и спровоцировать прогрессирование гепатита.

При исключении других причин клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагноз отторжения должен быть обязательно подтвержден морфологически по результатам пункционной биопсии трансплантата (табл. 6,7).

Сохранение дисфункции трансплантата и отсутствие отчетливой положительной динамики морфологической картины трансплантата при контрольной биопсии, после проведенной пульс-терапии означает наличие стероидрезистентного отторжения, которое может включать и гуморальный компонент. Имеются указания на предрасположенность к стероидрезистентности при повторных кризах отторжения, а также на увеличение доли стероидрезистентных кризов у пациентов, длительно лечившихся глюкокортикоидами до трансплантации. Наличие стероидрезистентного криза представляет непосредственную угрозу для трансплантата и требует назначения более мощных иммунодепрессантов. Таким препаратом является антитимоцитарный глобулин. Медикаментозное лечение может сочетаться с

плазмаферезами. Следует отметить, что лечение антителами сопряжено с повышенным риском развития инфекции, а также анафилактических реакций на введение препарата.

Гистологические критерии острого отторжения трансплантата печени

Категория	Критерии	Баллы
Портальное воспаление	Инфильтрация главным образом лимфоцитами меньшей части триад	1
	Распространение воспаления на большинство или все триады, инфильтрат состоит из лимфоцитов, лимфобластов, нейтрофилов, эозинофилов	2
	Распространение воспаления не только на большинство или все триады, но и перипортальную паренному, в инфильтрате большое количество лимфобластов и эозинофилов	3
Воспалительное повреждение желчных протоков	Меньшая часть желчных протоков инфильтрирована мононуклеарами и умеренные реактивные изменения эпителиоцитов с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения	1
	Большинство или все желчные протоки инфильтрированы воспалительными клетками. Во многих протоках имеются дегенеративные изменения эпителия типа ядерного	2

	плеоморфизма, нарушения полярности и вакуолизация цитоплазмы	
	Как при II степени, но в большинстве или во всех желчных протоках, а также повреждение их просветов.	3
Воспалительное повреждение вен	Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами части портальных и/или центральных вен	1
	Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами большинства или всех портальных и/или центральных вен	2
	Как при II степени, но воспаление распространяется на перивенулярные зоны паренхимы с развитием некроза гепатоцитов	3

Индекс активности отторжения (RAI – rejection activity index).

RAI	Степень острого отторжения
0-2	Отторжение отсутствует
3	Неопределенное
4-5	Легкая степень
6-7	Умеренная степень
8-9	Тяжелая степень

Профилактика инфекции при трансплантации печени

Изоляция пациента обязательна только в случае лейко- (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) и/или нейтропении (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или активной инфекции *C. difficile* или MRSA. Тем не менее, не рекомендуется посещение пациента более чем 2-3 родственниками, контакты с маленькими детьми, людьми с вирусными, кожными, респираторными заболеваниями.

Профилактика инфекции

Профилактика инфекции после трансплантации печени может проводиться в двух режимах:

1. Стандартная - обычный риск (трансплантация выбранному из листа ожидания реципиенту, в удовлетворительном состоянии, без осложнений).
2. Усиленная – высокий риск
 - ургентная трансплантация;
 - фульминантный гепатит;
 - тяжелая энцефалопатия;
 - тяжелое состояние реципиента, низкий ИМТ;
 - лечение рецидивирующего асцит-перитонита;
 - лечение на этапе листа ожидания в отделении интенсивной терапии или госпитализация на срок более 48 часов в течение последних 3-6 месяцев;
 - ретрансплантация;
 - тяжелое кровотечение до операции (с переливанием более 6 доз эр. массы);
 - билиарные, септические осложнения, артериальный тромбоз.

Профилактика системной бактериемии

Первые дозы антибиотикопрофилактики пациент получает в операционной перед кожным разрезом и в отделении реанимации. Тактика зависит от риска инфекционных осложнений.

«Обычный риск»

Препараты первого ряда: цефалоспорины III поколения в/в, в первый день 1,5 г 3 раза в сутки, затем в зависимости от функции почек. При СКФ >20 мл/мин доза не меняется, при СКФ 1-20 мл/мин 1,5 г 2 раза в сутки, при СКФ 0-10 мл/мин 1,5 г в сутки.

При непереносимости б-лактамовых антибиотиков ципрофлоксацин в/в, 400 мг 2 раза в сутки (400 мг 3 раза в сутки при увеличении объема распределения).

Продолжительность: 48 часов с момента начала операции.

При «Высоком риске» препарат для антибиотикопрофилактики применяют согласно локальным рекомендациям эпидемиолога. При наличии активной инфекции на момент трансплантации необходимо продлить и модифицировать антибиотикотерапию (бактериологические анализы до операции, посевы желчи, перфузата, асцитической жидкости). Далее, при восстановлении перистальтики, расширении диеты рекомендуется применение пробиотиков (лакто-, бифидобактерии), пребиотиков (пищевые волокна) для уменьшения количества энтерококков и грибов *Candida* в составе кишечной флоры.

Профилактика микозов «Обычный риск»

Флуконазол в/в или внутрь в первые сутки 200 мг, затем дозировка определяется в зависимости от СКФ: > 50 мл/мин - 200 мг в сутки, 10-50 мл/мин - 100 мг 1 раз в сутки, при диализе 200 мг после каждого сеанса. Учитывая высокую биодоступности флуконазола рекомендуется назначать препарат внутрь насколько можно раньше.

Продолжительность: дней, включая день операции.

«Высокий риск»

Амфотерицин в/в 2мг 1 раз в сутки в течение как минимум 6 часов. Амфотерицин нельзя смешивать с другими препаратами, в том числе даже с физиологическим раствором, во избежание взаимодействия.

Продолжительность: 7 дней, включая день операции.

Профилактика вирусной инфекции

CMV (цитомегаловирус)

Профилактика ЦМВ-инфекции необходима в течение 6-12 месяцев после ОТП.

Препарат выбора:

- Ганцикловир – внутривенно в профилактической дозе. Назначается в период использования центрального венозного доступа.
- Валганцикловир– внутрь. Дозировка зависит от СКФ: >60 мл/мин 900 мг 1 раз в сутки, 40-60 мл/мин 450 мг 1 раз в сутки, 25-40 мл/мин 450 мг через день,

10-25 мл/мин 450 мг 2 раза в неделю. Принимать во время еды для увеличения биодоступности.

Вирус простого герпеса (HSV, HerpesSimplex), вирус ветряной оспы (HZV, HerpesZoster)

Профилактика проводится только тем пациентам, которые не получали профилактику ЦМВ- инфекции. Ацикловир, в дозах, определяемых скоростью клубочковой фильтрации: >20 мл/мин 400 мг 2 раза в сутки, <20 мл/мин 200 мг 2 раза в сутки. Доза снижается при развитии побочных эффектов: нейротоксичности, гастроэнтерологических симптомов, лейкопении. Продолжительность 2 месяца с 7 дня после ОТП. При контакте серонегативного реципиента с больным ветряной оспой необходимо назначение иммуноглобулина против вируса H.zoster.

Вирус гепатита В

HBsAg-негативным, anti-HBs - негативным кандидатам на трансплантацию печени крови необходима вакцинация на этапе листа ожидания. Вакцинацию рекомендуется проводить как можно раньше, поскольку эффективность ее гораздо ниже на стадии декомпенсации цирроза печени.

Профилактика реинфекции вирусом гепатита В проводится с помощью иммуноглобулина против гепатита В под контролем титра HBs-антител. При выявлении репликации HBV DNA реципиент получает аналоги нуклеозидов: ламивудин 100 мг в сутки или энтекавир 0,5-1 мг/сут. После трансплантации печени возможно проведение вакцинации. Эффективная вакцинация позволит прекратить введение иммуноглобулина для профилактики возврата HBV – инфекции. Существует 2 стратегии профилактики реинфекции HBV:

- 1) Иммуноглобулин против гепатита В до и после ОТП в высоких дозах длительно под контролем уровня анти-HBs;
- 2) Аналоги нуклеозидов до и после трансплантации для снижения вирусной нагрузки и увеличения эффективности лечения иммуноглобулином против гепатита В.
- 3) Ламивудин 100 мг в сутки для больных гепатитом в течение года;

4) Энтекавир 0,5мг (Тенофовир алафенамид 25мг) в сутки при отсутствии мутаций к ламивудину в прошлом, 1 мг в сутки при наличии. Режим дозирования согласно рекомендация производителя.

3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, необходимо назначать антибиотикопрофилактику при проведении (II-B):

- холангиографии, ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографии или чрескожной холангиографии;
- пункционная биопсия печеночного трансплантата.

При отсутствии роста бактерий в посевах желчи назначают ципрофлоксацин 500мг или амоксициллин с клавуланатом 1г за 30 минут до исследования.

Даже «банальные» инфекции опасны для иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации и занимают значительную долю в структуре смертности. Бактериальные инфекции развиваются у трети реципиентов. Факторами риска развития инфекционных осложнений являются: анастомоз по Ру, CMV-инфекция донора, продолжительность операции, наличие билиарного стеноза. Значительно увеличивается риск развития оппортунистической инфекции при дисфункции трансплантата.

Диагностическая схема при развитии лихорадки после трансплантации печени.

Обследование при развитии лихорадки:

1. Полный осмотр (дыхательная, сердечно-сосудистая система, флебит, катетеры, раны (в том числе в паховой и подмышечной областях), ЛОР-органы, глаза, лимфоузлы, неврологический статус (менингит, энцефалопатия), ректальный осмотр, исследование органов малого таза;
2. Рентгенография органов грудной клетки;
3. Посевы: мочи, мокроты (скопия и посев), крови, ЦВК, с поверхности ран, дренажей;

4. ПЦР CMV DNA и антитела к CMV, EBV, HSV, если реципиент был серонегативен;
5. Вирусологическое исследование мочи и слюны (CMV, EBV, HSV).
6. УЗИ для исключения артериальных и билиарных осложнений;
7. КТ органов брюшной полости, грудной клетки, головы. Пункция обнаруженных скоплений жидкости с посевом;
8. Холангиография (через билиарный дренаж, ретро-, антеградная). Использовать нежелательно т.к. при наличии стриктуры может развиваться холангит. Обязательна антибиотикопрофилактика. Предпочтительна МР-холангиография;
9. Бронхоальвеолярный лаваж с микроскопией, посевом по показаниям (исключение *Pneumocystiscarinii*);
10. Люмбальная пункция (исключение криптококцидоза в т.ч.) по показаниям.

При обнаружении инфильтрата в легких неизвестной этиологии необходимо назначение эритромицина (1г x 4/сут) для лечения легионеллеза (под тщательным контролем концентрации ингибиторов кальциневрина) и ко-тримоксазол (20 мг/кг/сут. разделенные на 4 дозы) для лечения *Pneumocystis* до получения результатов микробиологических исследований. Такая предупредительная терапия необходима из-за высокого уровня смертности при развитии этих инфекций у реципиентов печени. Пневмоцистная пневмония часто манифестирует одышкой и гипоксией до развития видимых при рентгенографии изменений.

Эмпирическая антибактериальная терапия

Выбор препарата при наличии признаков интоксикационно-воспалительного синдрома.

Эмпирическую терапию начинают с назначения антибиотиков широкого спектра действия, в том числе эффективного против анаэробов (бактероидов), *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Serratia*:

- Пиперацилин/тазобактам в/в;
- Меропенем в/в;

- Добавить к терапии ванкомицин при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию, при выявленном MRSA, при лихорадке > 48 часов.

При наличии инфильтративных изменений в легких: если при микроскопии мокроты не выявлено большого количества бактерий, гранулоцитов, необходимо проведение бронхоальвеолярного лаважа.

При подозрении на инфицирование венозного катетера (при отрицательных посевах крови) принципиально важна замена катетера со сменой локализации.

Лечение ЦМВ-инфекции

ЦМВ-инфекция достаточно распространена среди реципиентов солидных органов. Первичная инфекция обычно протекает тяжелее чем эндогенная реактивация. При отсутствии профилактики, ЦМВ- инфекция обычно развивается в период с 1 по 4 месяц после ОТП (инкубационный период ЦМВ), но может манифестировать и в первую неделю после трансплантации. Естественно, сроки меняются при проведении профилактики после ОТП. Редко ЦМВ-инфекция может развиваться очень поздно (через год после операции), проявляясь атипичными симптомами. Не исключено, что ЦМВ-инфекция может играть роль в развитии острого и особенно хронического отторжения. Риск развития инфекции различается при отсутствии и наличии инфекции у донора. Наиболее высокий риск при положительном ЦМВ у донора и отрицательном у реципиента-59%, если у реципиента также положительный ЦМВ риск снижается до 25%. Риск эндогенной реактивации составляет 11%. При отрицательном ЦМВ у донора и реципиента риск развития ЦМВинфекции остается.

Для мониторинга необходимо осуществлять серологический контроль раз в неделю, конечно только в случае отсутствия антител на дооперационном этапе. Конверсия антиCMV IgM может свидетельствовать об активной инфекции. Если реципиент имел ЦМВ-инфекцию до ОТП, необходимо проведение ПЦР на ЦМВ ДНК еженедельно. Риск развития инфекции увеличивается при применении АТГ, азатиоприна, микофенолатов.

Диагностика: ПЦР ЦМВ ДНК.

Дополнительно к критериям ЦМВ-инфекции необходимы гистологические доказательства ЦМВ-болезни («тканевая инвазия» или «поражение органов»). При

положительном цитологическом, культурологическом исследовании бронхо-альвеолярного лаважа должны присутствовать клинические, рентгенологические признаки пневмонии. Часто после трансплантации печени развивается ЦМВ-гепатит. Кроме того, ЦМВ-инфекция может индуцировать развитие других оппортунистических инфекций.

Лечение: в первую очередь необходимо редуцировать иммуносупрессию, отменить микофенолаты, минимизировать стероиды.

При ЦМВ-болезни: цимевен в/в в течение 14-21 дней в дозах адаптированных к СКФ. Болюсное введение усугубляет токсичность. При СКФ > 70 мл/мин 5 мг/кг 2 раза в сутки, 50-70 мл/мин 2,5 мг/кг 2 раза в сутки, 25-50 мл/мин 2,5 мг/кг 1 раз в сутки, 10-25 мл/мин 1,25 мг/кг/ 1 раз в сутки, диализ – 1,25 мг/кг после диализа. При высокой вирусной нагрузке необходимо длительное лечение цимевеном в/в. Перед переходом на вальцит per os необходимо проверить вирусологический ответ (ПЦР), в случае его отсутствия лечение необходимо продолжить до наступления авиремии. Вальцит назначают в дозе 450 мг внутрь в течение 2 мес. после окончания лечения цимевеном. Суточные дозы рассчитываются по СКФ: >60 мл/мин 900 мг 1 раз в сутки, 40-60 мл/мин 450 мг 1 раз в сутки, 25-40 мл/мин 450 мг через день, 10-25 мл/мин 450 мг 2 раза в неделю.

Вальцит обладает большей биодоступностью чем цимевен, поэтому предпочтительным является применение вальцита.

3. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Поддерживающая иммуносупрессия после трансплантации печени

В настоящее время большинство больных через год после трансплантации (более 60%) получают монотерапию такролимусом, 20% - комбинацию такролимуса с микофенолатами, остальные - комбинацию такролимуса/циклоsporина с микофенолатами и/или глюкокортикоидами, менее 10% - такролимус и метилпреднизолон, 5% - эверолимус.

Рекомендуемая концентрация такролимуса при поддерживающей монотерапии в сроки более 6 мес. составляет 5–7 нг/мл, при сочетании с

микофенолатами и/или глюкокортикоидами - 4–6 нг/мл, при сочетании с эверолимусом - 3–5 нг/мл.

Через 6 мес. для предотвращения отторжения и минимизации токсических эффектов может быть достаточным поддержание минимальных уровней циклоспорина в пределах от 100 до 125 нг/мл. В ближайшее время после трансплантации циклоспорин обычно используется в комбинации с глюкокортикоидами, либо с микофенолатами. Через 3–6 мес. другие препараты могут быть отменены, в качестве единственного иммунодепрессанта остается циклоспорин.

Использование микофенолатов дает возможность корректировать иммуносупрессию у конкретного больного в зависимости от ситуации. Например, микофенолаты могут быть добавлены при развитии острого или рефрактерного отторжения, при необходимости быстро снизить дозу глюкокортикоидов или поддерживать низкую концентрацию ингибиторов кальциневрина в случае их выраженного нефротоксического эффекта.

Сиролимус и эверолимус ингибируют рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает их применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний. Несмотря на то, что некоторые первоначальные исследования показали, что ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве основных препаратов с целью элиминации ингибиторов кальциневрина, сегодня данные препараты применяются в комбинации с последними в низких дозах для уменьшения нефротоксичности. Основные ограничения к применению данных препаратов в ранние сроки после трансплантации печени включают нарушение заживления раны и развитие артериального тромбоза. Их не рекомендуется вводить в схему иммуносупрессии ранее 2-го месяца после трансплантации. Данные по влиянию ингибиторов mTOR на рецидив ХВГС пока недостаточны, хотя продемонстрированы их антифибротические свойства *in vitro*.

Иммуносупрессия у реципиентов печени и функция почек

Реципиенты печени имеют исходный и возрастающий со временем риск нарушения функции почек. Эта проблема усугубляется расширением показаний к

трансплантации у реципиентов с высоким индексом по шкале MELD. Острая и хроническая нефротоксичность представляет собой негативную сторону иммуносупрессии с применением ингибиторов кальциневрина. Современные стратегии по преодолению токсичности последних включают снижение их дозы или полную отмену с переходом на режимы, в основе которых лежат ингибиторы mTOR или микофенолаты. Согласно многочисленным данным эта стратегия приводит к улучшению почечной функции у значительного числа реципиентов печеночного трансплантата (II-B).

Возможность снижения дозы ингибиторов кальциневрина и применения микофенолатов для улучшения почечной функции была изучена во многих крупных исследованиях. Было установлено, что применение микофенолатов в сочетании со снижением дозы циклоспорина или такролимуса, по крайней мере, на 50% позволяет значительно улучшить почечную функцию реципиентов через год после модификации режима без существенного риска отторжения.

Обычно стратегия минимизации назначения ингибиторов кальциневрина применяется в отношении пациентов, у которых уже развилась индуцированная ими нефропатия, как правило, через год и более после операции. Попытки полной отмены ингибиторов кальциневрина могут быть успешными на более поздних сроках, более 3 лет после операции. При этом почечная функция улучшается у 46% пациентов, в то же время существенно возрастает риск отторжения на фоне монотерапии микофенолатами. Именно по этой причине должны четко дифференцироваться токсическая нефропатия и нефропатия, вызванная другими причинами, такими как СД, васкулит или гломерулонефрит. Надежным инструментом диагностики является биопсия почки.

Альтернативной стратегией при минимизации или элиминации ингибиторов кальциневрина является конверсия на ингибиторы mTOR с микофенолатами или без них. При этом улучшение почечной функции наблюдается у 25–43% пациентов. Эти результаты поддерживают идею о подборе индивидуализированного, модифицированного специально под состояние конкретного пациента, нефропротективного иммуносупрессивного режима, в котором функция почек играет очень важную роль в принятии решения.

Минимизация назначения глюкокортикоидов при трансплантации

печени

Побочные эффекты глюкокортикоидов вносят значительный вклад в посттрансплантационную заболеваемость и смертность, поэтому минимизация применения глюкокортикоидов до сих пор представляет собой актуальную задачу. Данные многочисленных исследований и регистров доказывают, что трансплантация печени может безопасно проводиться в условиях минимизированной глюкокортикоидной иммуносупрессии без снижения выживаемости как пациентов, так и трансплантатов. Современная тенденция в клинической практике состоит в распространении «бесстероидных» протоколов вместо протоколов, предусматривающих отмену глюкокортикоидов на различных сроках после операции.

У больных с ранней отменой глюкокортикоидов значительно реже встречаются СД, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, остеопороз и рецидив гепатоцеллюлярной карциномы.

Необходимость возобновления терапии глюкокортикоидами может возникнуть у пациентов с внепеченочными проявлениями болезни печени, аутоиммунными заболеваниями и нарушением функции почек. Протоколы отмены глюкокортикоидов при аутоиммунных заболеваниях печени, таких как ПБЦ и склерозирующий холангит, хотя и возможны, но все еще остаются предметом дискуссий. Все эти соображения показывают, что протоколы минимизации назначения глюкокортикоидов должны быть индивидуализированы.

Правильное ведение пациентов после трансплантации печени подразумевает индивидуальный клинический подход и особенно индивидуальную схему иммуносупрессии. Тем не менее, для всех пациентов одинаково справедливы следующие правила:

1. Иммуносупрессия, даже минимальная, чрезвычайно важна (I-A);
2. Токсичность, вне зависимости от ее типа (нефро- и нейро- и др.) указывает на избыточность иммуносупрессии (I-B);

3. При многокомпонентном протоколе нельзя менять дозы двух иммунодепрессантов одновременно;
4. Лечение различных осложнений супрессии (артериальной гипертензии, гиперурикемии, гиперхолестеринемии и т.д.) нужно начинать с уменьшения иммуносупрессии, а не с назначения дополнительных препаратов. Необходимо избегать назначения большого числа дополнительных препаратов, поскольку полипрагмазия уменьшает комплаентность пациента по отношению к иммуносупрессии;
5. При гепатите «С» не нужно менять умеренную иммуносупрессию. При тяжелой реактивации гепатита «С» модификация также не требуется;
6. Каждое значительное изменение иммуносупрессии должно быть согласовано с центром трансплантации (I-A).

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Наибольшее количество летальных исходов или ретрансплантаций приходится на ранний послеоперационный период. В течение первого года после ОТП около 60% потерь происходит в силу инфекции, пери- и интраоперационных причин. По истечении 12 месяцев на первое место выходят сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли. С увеличением срока после ОТП в структуре причин потерь трансплантата возрастает значение исходного заболевания, особенно вируса гепатита С или аутоиммунного заболевания печени.

С течением времени риск отторжения трансплантата уменьшается. Уже к 90 дню после ОТП потребность в иммуносупрессии существенно снижается. Иногда спустя несколько лет развивается так называемая иммунологическая толерантность (состояние, при котором отсутствует иммунный ответ на антигены трансплантата без применения иммунодепрессантов). Но большинство реципиентов принимает иммуносупрессивные препараты постоянно, что связано с известными негативными последствиями, такими как увеличение риска бактериальной, вирусной и грибковой инфекции; метаболические нарушения, новообразования, в том числе постротрансплантационное лимфопролиферативное

заболевание. Развивающаяся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и подагра зачастую требуют приема дополнительной терапии. Ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность. Согласно американскому регистру через 5 лет после ОТП у 18% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), через 10 лет - у 25%. Возврат исходного заболевания: гепатита С, первичного билиарного цирроза (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), аутоиммунного гепатита (АИГ), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) также увеличивает заболеваемость и смертность. Манифестация исходного заболевания в сочетании с осложнениями иммуносупрессивной терапии порой значительно снижают качество жизни многих реципиентов трансплантата печени. Стремление к снижению иммуносупрессии, профилактика возврата основного заболевания, контроль метаболических осложнений - три необходимых условия для превращения хирургического успеха в продолжительную здоровую жизнь.

Иммуносупрессия

Назначение и изменение иммуносупрессии реципиентам печени может проводиться только экспертами в этой области (II-A). Не существует одного универсального протокола иммуносупрессии для всех пациентов. Выбор иммуносупрессивного препарата проводится с учетом многочисленных факторов, таких как:

- влияние иммунодепрессанта на течение и возврат основного заболевания: гепатита С, злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания сопутствующие заболевания;
- побочные эффекты иммунодепрессантов (в частности, ингибиторы кальциневрина, обладают нефротоксическим эффектом);
- возможность беременности: микофенолаты и ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) являются потенциальными тератогенами
- анамнез тяжелого или рецидивирующего отторжения
- предыдущий опыт приема различных иммуносупрессивных препаратов;
- инфекционный анамнез.

Нет ни одного надежного маркера для определения эффективного уровня иммуносупрессии, поэтому выбор препарата или нескольких и их доз определяется по совокупности клинических, лабораторных, гистологических данных. Дозировка ингибиторов кальциневрина определяется по концентрации в крови. Целевой уровень такролимуса через 3 месяца после ОТП - 5-10 нг/мл, циклоспорина – 100 – 150 нг/мл. Необходимо стремиться к уменьшению количества и доз препаратов, чтобы минимизировать развитие ассоциированных побочных эффектов и состояний. Режим иммуносупрессии должен пересматриваться при каждом посещении центра трансплантации (I-B). Для некоторых, очень немногих пациентов на отдаленных сроках после ОТП возможна полная отмена иммуносупрессии, что определяется только экспертами по четким критериям и требует пристального наблюдения (II-C).

Позднее отторжение

Отторжение, развивающееся по истечении 90 дней после ОТП определяется как позднее. Традиционно выделяют 2 формы позднего отторжения: клеточное и дуктопеническое (синдром исчезающих желчных протоков), которые могут проявляться лишь биохимическими и морфологическими изменениями. Для установления диагноза до начала лечения должна быть выполнена биопсия трансплантата (I-A). Дифференциальный диагноз как правило проводится между возвратом ПБЦ, ПСХ и лекарственной и нелекарственной токсичностью.

Сопутствующие заболевания после трансплантации печени

Необходимо избегать инсоляции для профилактики онкологических заболеваний кожи (I-A). В период наиболее высокого уровня иммуносупрессии необходимо избегать людных мест (I-B). Реципиентам необходимо избегать контактов с животными (I-B), применять репелленты для профилактики трансмиссивных заболеваний (I-A). Для женщин репродуктивного возраста нужно разъяснить необходимость контрацепции (I-A).

Заболевания почек

У некоторых реципиентов печени, переживших 6 месяцев после операции, наблюдается снижение функции почек, развивается хроническая болезнь почек

(ХБП). С развитием ХБП риск смерти реципиента печени увеличивается в 4.48 раза в течение года. Терминальная ХПН развивается в 5-8% случаев в течение первых 10 лет после трансплантации печени. Трансплантация почки является методом выбора заместительной почечной терапии, улучшая долгосрочную выживаемость пациентов на 44-60% по сравнению с программным гемодиализом.

Причины развития ХПН после ОТП включают в себя как распространенные в общей популяции факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, гиперлипидемия, так и специфические для реципиентов печени: токсичность ингибиторов кальциневрина, хроническая HCV-инфекция, предшествующие болезни почек при циррозе печени и периоперационное повреждение почек. Для своевременной коррекции факторов риска необходим постоянный мониторинг почечной функции, протеинурии (I-B).

В основе лечения ХБП в общей популяции лежит тщательный контроль артериальной гипертензии и применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти же меры должны быть эффективны для реципиентов печени. Распространенной тактикой при ХБП является уменьшение доз или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после ОТП (I-A). В этом случае основным иммунодепрессантом может быть эверолимус, часто в комбинации с микофенолатами.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП у реципиентов печени также, как и в общей популяции. Целевой уровень артериального давления – 130/80 мм.рт.ст. При отсутствии контроля АД, в первую очередь должны быть даны рекомендации по модификации образа жизни. В качестве антигипертензивной терапии после ОТП могут быть эффективными блокаторы кальциевых каналов, которые противодействуют вазоконстрикторному эффекту ингибиторов кальциневрина. При наличии сахарного диабета, ХБП и протеинурии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ренина.

В целом коррекция артериальной гипертензии не отличается от общепринятых схем и должна соответствовать современным рекомендациям.

Гиперлипидемия

Дислипидемия, развивающаяся у реципиентов печени, является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Если модификации образа жизни и соблюдения диеты недостаточно, может быть назначена терапия статинами (I-B).

Онкологические заболевания

Частота возникновения рака *de novo* у реципиентов печени выше чем в общей популяции. Кумулятивная частота составляет 3-5% к трем годам и 11-20% к десяти годам после ОТП. Реципиентам печени рекомендуется минимизировать факторы риска онкологических заболеваний: исключить инсоляцию, курение, а также проходить стандартный скрининг наиболее распространенных новообразований чаще, чем представителям общей популяции. Больным первичным склерозирующим холангитом рекомендуется проводить колоноскопию с биопсией для профилактики развития колоректального рака (I-B).

При трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) частота рецидивов зависит от размеров опухоли: к 4 годам после ОТП рецидив отмечается у 10% реципиентов, подходивших под миланские критерии и у 40-60% реципиентов, выходящих за них. В качестве скрининга рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости каждые 6 месяцев в течение 3 лет после ОТП (I-A).

Иммуносупрессия и беременность

После трансплантации печени возможна успешная беременность. Частота материнской и детской смерти не превышает таковую в общей популяции, но недоношенность и гипотрофия наблюдаются чаще. Для планирования беременности необходимы следующие условия:

- как минимум год после ОТП стабильная функция трансплантата;
- контроль сопутствующих заболеваний (диабет, артериальная гипертензия и др.);
- низкий поддерживающий уровень иммуносупрессии (I-A).

Перед планированием беременности необходимо рассмотреть режим иммуносупрессии. Все иммунодепрессанты проникают через плаценту, но наибольшим тератогенным эффектом обладают ингибиторы mTOR: сиролимус, эверолимус и микофеноловая кислота, особенно при приеме на ранних сроках беременности. Наиболее безопасным считается такролимус. Циклоспорин и преднизолон также могут использоваться в случае необходимости (I-B). Планирование, конверсия иммуносупрессии, ведение и мониторинг во время беременности должны проводиться только под руководством эксперта (I-A).

Инфекционные заболевания

Наиболее опасным в отношении инфекционных осложнений является период до 6 месяцев после ОТП. Через 6 месяцев снижается уровень иммуносупрессии, что значительно уменьшает риск инфекционных заболеваний. При сроках более 3 месяцев наиболее часто инфекционный процесс локализуется в брюшной полости, легких или вызывается внебольничными возбудителями (грамотрицательные возбудители кишечных инфекций, *S. pneumoniae*, респираторные вирусы).

В качестве профилактики инфекционных заболеваний рекомендуется вакцинация, в частности ежегодная вакцинация от гриппа (I-B). Однако, всем реципиентам печеночного трансплантата необходимо избегать живых противовирусных вакцин (I-A).

При гладком течении после трансплантации печени больной выписывается на 14-21 сутки после операции, при этом пребывание их в палате интенсивной терапии не превышает 3-5 дней. При осложненном течении послеоперационного периода стационарное лечение может затянуться до 3-5 месяцев. Перед выпиской больным на руки выдается подробная выписка, схема приема иммуносупрессоров, график плановых консультаций в центре трансплантации, рекомендации по диете, а также приемы самоконтроля и регистрации симптомов, предполагающих неотложную связь с специалистами центра трансплантации печени (признаки дисфункции трансплантата, и присоединения бактериальной или вирусной инфекции).

После выписки в первые 3 месяца необходим еженедельный амбулаторный осмотр пациентов. Специальной реабилитации и пребывания больных в санаториях не требуется. Один раз в 10 дней контролируется уровень такролимуса или

циклоспорина А в крови, биохимические анализы крови, при необходимости амбулаторно проводятся бактериологические анализы и вирусологическое обследование больных.

Протокол проведения иммуносупрессии предполагает ежедневный прием такролимуса или циклоспорина А.

Через 3 месяца при стабильном состоянии пациента плановые осмотры и контроль концентрации такролимуса или циклоспорина А в крови осуществляются 2 раза в месяц (до 12 месяцев после трансплантации). Через год после трансплантации печени контрольные амбулаторные обследования проводятся 1 раз в месяц.

5. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

HBsAg – позитивные больные: HBV и HDV-инфекция

Всем HBsAg – позитивным больным на дотрансплантационном этапе, вне зависимости от их вирусной нагрузки по результатам ПЦР-диагностики показано назначение противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Настоящий подход прежде всего играет роль профилактики рецидива HBV+/- HDV-инфекции в трансплантате у более чем 90% реципиентов. После выполнения трансплантации печени данная терапия должна быть возобновлена настолько быстро, насколько это возможно. В дальнейшем лечение продолжается длительно, однако каждые 3 месяца у реципиента должен быть выполнен скрининг по схеме: HBV ДНК, HDV РНК, HBsAg, HBeAg, HBsAb. При регистрации HBsAg + у реципиентов, достигших неопределимого уровня HBV ДНК и/или HDV РНК, терапия тем же препаратом может быть продолжена до 12 месяцев от момента его назначения; после 12 месяцев - целесообразна конверсия на другой нуклеоз(т)идный аналог. В случае регистрации у реципиента в посттрансплантационном периоде клиренса HBsAg в результате проводимой противовирусной терапии особое значение имеет оценка сероконверсии HBsAb: у пациентов с уровнем антител к австралийскому антигену

более 10 мЕд/мл можно констатировать наличие иммунного ответа, противовирусное лечение у таких пациентов может быть отменено. Дальнейшее ежемесячное исследование уровня HBsAb, HBV ДНК, HDV РНК, HBsAg, HBeAg облигатно. Реципиентам с уровнем антител к австралийскому антигену менее 10 мЕд/мл противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов должна быть продолжена длительно. Использование иммуноглобулина против гепатита В (HBIG) как в виде монотерапии, так и в сочетании с аналогами нуклеоз(т)идов нецелесообразно.

НСV-инфекция

Рецидив НСV-инфекции после трансплантации печени фактически универсален у преобладающего числа НСV РНК - позитивных до трансплантации реципиентов. Поэтому проведение эффективной противовирусной терапии до трансплантации фактически является фундаментом последующей здоровой жизни после пересадки. Длительность НСV РНК отрицательного статуса реципиента от 30 и более дней до трансплантации является предиктором низкой частоты рецидива НСV-инфекции в посттрансплантационном периоде.

Так как в настоящее время современное лечение НСV-инфекции в основном представлено протоколами на основе препаратов прямого противовирусного действия, которые обеспечивают высокую частоту устойчивого вирусологического ответа при короткой продолжительности лечения (от 12 до 24 недель) и минимальных нежелательных явлениях, данная терапия может быть проведена пациенту с циррозом печени в листе ожидания. Протокол противовирусной терапии может быть выбран в зависимости от стадии фиброза (в частности у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой печени без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени класса А по шкале Child-Pugh), генотипа вируса гепатита С, характера предшествующих попыток противовирусного лечения в анамнезе. Лечение на дотрансплантационном этапе комбинацией пегеллированного интерферона альфа 2а/2в и рибавирина, в том числе в сочетании с боцепревиrom или телапревиrom не рекомендуется.

Успешная противовирусная терапия до трансплантации может привести к стабилизации и улучшению функции печени и, как следствие, улучшению

состояния пациента вплоть до выведения из листа ожидания на неопределенное время.

В посттрансплантационном периоде рецидив HCV-инфекции без последующего противовирусного лечения может привести к формированию и прогрессированию фиброзных изменений и развитию цирроза трансплантата печени. Темп прогрессирования фиброза variabelен и зависит от целого ряда факторов, но в среднем у порядка 15-20% HCV-РНК- позитивных реципиентов регистрируется 4 стадия фиброза печени/цирроз на 5-7 году наблюдения после трансплантации печени.

Первичный билиарный цирроз

Трансплантация печени по поводу ПБЦ характеризуется наилучшими показателями выживаемости по сравнению с другими нозологиями, несмотря на сохраняющееся системное заболевание. После ОТП сохраняются иммунологические отклонения, такие как повышение уровня иммуноглобулинов и аутоантител. Кроме того, актуальными остаются проблемы сухого синдрома, остеопороза, заболеваний щитовидной железы, которые требуют регулярного контроля (II-B).

Возможно развитие возвратного ПБЦ трансплантата, диагноз которого устанавливается морфологически и не коррелирует ни с наличием биохимических отклонений, ни антимитохондриальных антител. Возврат ПБЦ оказывает минимальное влияние на функцию трансплантата и выживаемость. Цирроз трансплантата развивается менее чем в 5% случаев.

Первичный склерозирующий холангит

Пациенты с ПСХ также имеют хорошие перспективы после трансплантации печени, несмотря на известные риски. Так при формировании анастомоза с петлей по Ру увеличивается вероятность рецидива холангита, при сохранении собственного желчного протока возможно развитие холангикарциномы, при наличии язвенного колита отмечается высокая частота развития полипов и колоректального рака. Течение язвенного колита может как ухудшиться, так и

улучшиться после ОТП. В любом случае, всем реципиентам с ПСХ рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией как минимум раз в год (II-B).

Возврат ПСХ в трансплантате наблюдается у половины пациентов в течение 5 лет после ОТП, в 25% случаев возврата происходит потеря трансплантата. Диагноз устанавливается на основе результатов биохимических, лучевых, гистологических методов диагностики при исключении инфекции или ишемии в результате тромбоза печеночной артерии. Факторами риска возврата ПСХ являются мужской пол, отсутствие заболеваний толстой кишки до ОТП, повреждения толстой кишки во время операции, анамнез рецидивирующего или стероид-резистентного отторжения, активный язвенный колит после операции, применение антилимфоцитарных агентов для лечения клеточного отторжения, несовпадение пола донора и реципиента, CMV-инфекция и некоторые HLA гаплотипы, например DRB1*08. Профилактическая колэктомия у реципиентов с язвенным колитом не оказывает влияния на частоту рецидивов ПСХ. Что касается включения в протокол иммуносупрессии стероидов, достаточных данных, поддерживающих эту тактику при трансплантации печени по поводу ПСХ нет.

Аутоиммунный гепатит

Результаты трансплантации печени при аутоиммунном гепатите считаются хорошими. Для своевременной диагностики рецидива минимум каждые полгода должен осуществляться контроль биохимических показателей. Может обсуждаться проведение протокольных биопсий каждые 5 лет после ОТП. Прогнозы выживаемости при возврате аутоиммунного гепатита достаточно разнообразны. Хотя большинство пациентов хорошо отвечает на увеличение иммуносупрессии как клинически, так и биохимически и гистологически, иногда развивается цирроз трансплантата, требующий ретрансплантации. Несмотря на то, что нет достаточных доказательств, логичным можно считать назначение низких доз кортикостероидов на длительный срок в дополнение к стандартной иммуносупрессии с контролем побочных эффектов глюкокортикоидов.

Алкогольная болезнь.

Выживаемость пациентов после трансплантации по поводу алкогольного цирроза не меньше, чем при других нозологиях при отсутствии HCV инфекции. Разброс рецидивов алкогольной болезни по данным литературы очень высок – от 10% до 90%. Наиболее точное проспективное исследование продемонстрировало, что 80% реципиентов в течение первых 5 лет не употребляли алкоголь вообще или употребляли маленькие порции эпизодически.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)/неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

В 2012 году цирроз печени в исходе НАСГ/НАЖБП вышел на 4 место в числе показаний к ОТП в США. При сохранении тенденций в 2020-2030 этот диагноз будет наиболее частой причиной трансплантации печени. Стеатоз печени после ОТП как возвратный, так и de novo наблюдается довольно часто, что обусловлено длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по поводу диеты и образа жизни. Так среди реципиентов с исходным циррозом в исходе жировой болезни или циррозом неясного генеза 50-70% набирают лишний вес в течение первого года. Факторы риска НАСГ/НАЖБП после ОТП те же, что и при метаболическом синдроме: высокий индекс массы тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и стеатоз при биопсии трансплантата. Иммунодепрессанты потенцируют метаболические нарушения: кортикостероиды и такролимус провоцируют развитие сахарного диабета, сиролимус вызывает дислипидемию, циклоспорин и такролимус способствуют развитию артериальной гипертензии.

Организационные аспекты протокола:

1) Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

2) Данные экспертов (специалистов с республики и зарубежных стран):

- Лищенко Алексей Николаевич - заведующий отделением скорой медицинской помощи ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, доцент кафедры хирургии №1 Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУе высшего образования

"Кубанский государственный медицинский университет", к.м.н., Краснодар, Российская Федерация;

- Бахритдинов Фазлитдин Шамситдинович. - руководитель отделения хирургии сосудов и трансплантации почки ГУ «РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова», д.м.н., профессор, г. Ташкент, Узбекистан.

3) Указание условий пересмотра протокола: через 3 или 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список использованных источников

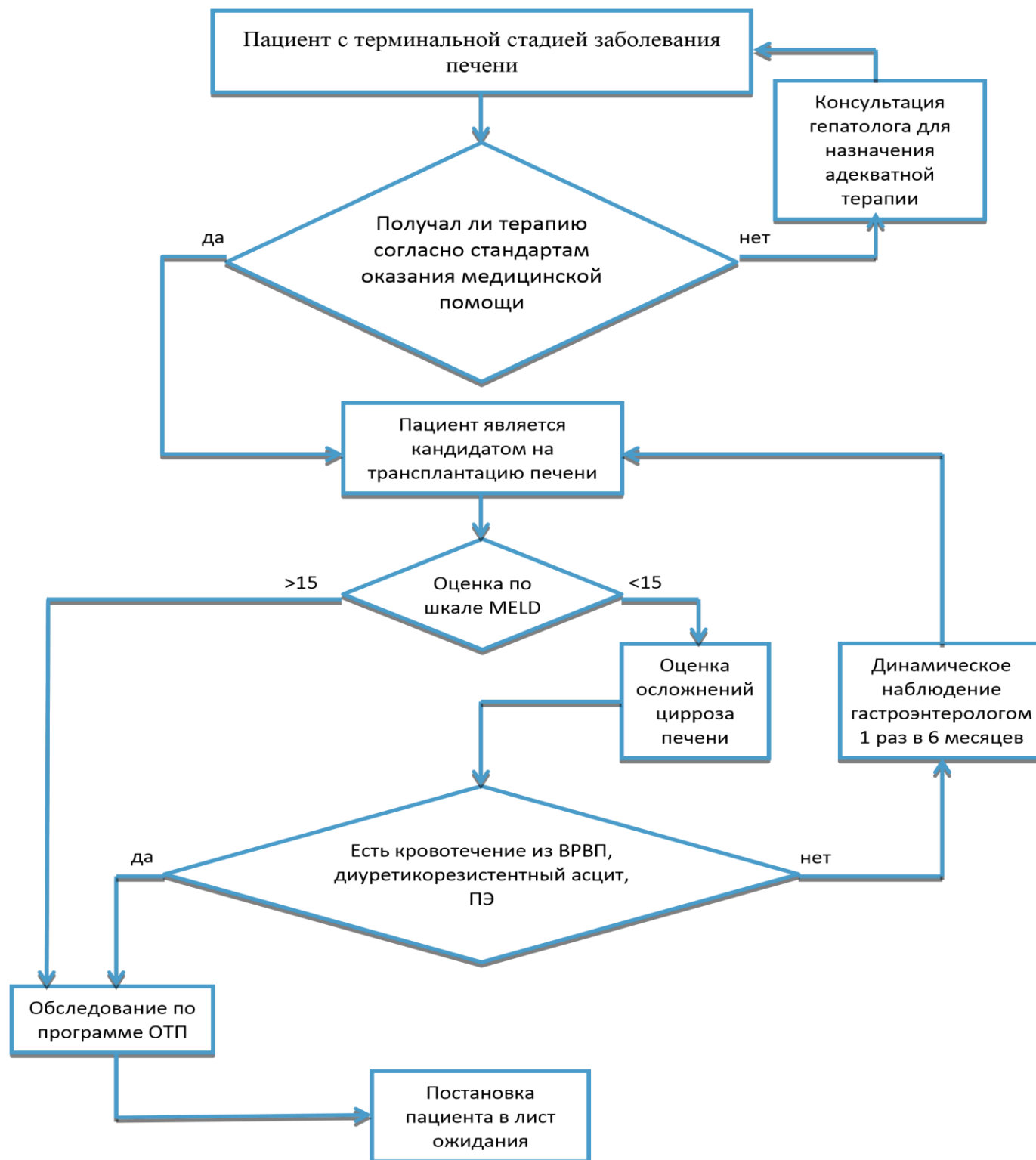
1. Абаева О.П., Романов С.В. Прижизненное органное донорство: тенденции развития. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2019.
2. Ангиоархитектоника и билиарная анатомия печени родственного донора по данным мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.
3. Загайнов Е.В. Обоснование лапароскопической резекции левого латерального сектора у прижизненных доноров фрагмента печени. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.
4. Закон республики Узбекистан о трансплантации органов и тканей человека <https://lex.uz/uz/docs/-6001286>;
5. Изъятие фрагмента печени от прижизненного донора с целью трансплантации реципиенту. MedElement.
6. Качество жизни живых доноров фрагмента печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов.
7. Константинов В.К. Качество жизни родственных доноров фрагмента печени. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральное руководство по трансплантации органов.
9. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Национальные протоколы по трансплантации печени. Минск, 2025. Доступно на: <https://minzdrav.gov.by/>
10. Национальные клинические рекомендации: Прижизненное донорство фрагментов печени. Российская трансплантологическая ассоциация.
11. Российский научный центр хирургии имени академика Петровского Б.В. Руководство по трансплантации печени.
12. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the American Society of Transplantation (AST). Evaluation for Liver Transplantation in Adults: Practice Guideline.

13. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation.
14. World Health Organization (WHO). Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation.
15. United Network for Organ Sharing (UNOS). Policies and Bylaws.
16. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Liver Allocation Policy.
17. British Transplantation Society (BTS). Guidelines for Living Donor Liver Transplantation.
18. Canadian Society of Transplantation (CST). Guidelines for the Assessment of Living Organ Donors.
19. The Transplantation Society (TTS). Ethical Guidelines for Living Donor Transplantation.
20. International Liver Transplantation Society (ILTS). Guidelines for Adult Liver Transplantation.
21. Asia-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Consensus Statements on Liver Transplantation.
22. Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Guidelines for Living Donor Liver Transplantation.
23. Korean Society for Transplantation. Guidelines for Living Donor Liver Transplantation.
24. Australian and New Zealand Liver Transplant Registry (ANZLTR). Annual Report.
25. European Liver Transplant Registry (ELTR). Data Reports.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liver Transplantation: Assessment and Management.
27. American Society of Transplant Surgeons (ASTS). Ethical Guidelines for Living Donor Transplantation.
28. International Society for Organ Donation and Procurement (ISODP). Best Practices in Living Donor Transplantation.

29. Liver Transplantation Society of India (LTSI). Guidelines for Living Donor Liver Transplantation.
30. Hong Kong Liver Transplant Society. Guidelines for Adult Living Donor Liver Transplantation.
31. Singapore Liver Transplant Programme. Living Donor Liver Transplantation Protocol.

Алгоритм ведения пациента

Алгоритм выбора тактики лечения больного с терминальной стадией печеночной недостаточности/очаговым поражением печени



Антибиотикотерапия и профилактика инфекционных осложнений

Выбор антибактериальных лекарственных средств для эмпирической антибиотикотерапии (*/**)

Заболевание	Препарат выбора	Альтернативные препараты
1	2	3
Абсцесс легкого	Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин/сульбактам Цефалоспорины (далее ЦС) II-III поколения + клиндамицин	Имипинем Меропенем Клиндамицин + аминогликозиды (далее АГ) ЦС II-III+метронидазол
Абсцесс печени	ЦС III + метронидазол ±АГ	Имипинем Меропенем ЦС III-IV цефоперазон/сульбактам
Абсцесс поджелудочной железы	Имипинем	ЦС III-IV Фторхинолоны (далее-ФХ) + метронидазол Цефоперазон/сульбактам
Панкреатит острый	Имипинем	ЦС III-IV ФХ+метронидазол Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин/сульбактам цефоперазон/сульбактам
Перитонит вторичный	ЦС III-IV + метронидазол Пиперациллин/тазобактам	Карбапенем ФХ+метронидазол амоксицил-

Перитонит нозокомиальный	Карбапенем ЦС III-IV Цефоперазон/сульбактам ФХ+метронидазол Все+флуконазол	Амикацин+метронидазол ЦС III-IV+метронидазол Все+амфотерицин В
Пневмония госпитальная в ОРИТ	Карбапенем Цефепим ЦС III+амикацин	ФХ Цефоперазон + АГ Тикарциллин/клавулановая кислота+АГ
Пневмония госпитальная на ИВЛ менее 5 сут	Амоксициллин/клавулановая кислота Ампициллин/сульбактам ЦС II-III	Карбапенем ЦС IV Левифлоксацин Цефоперазон/сульбактам
Пневмония госпитальная на ИВЛ более 5 сут	Карбапенем ЦС III-IV	ФХ ФХ+клиндамицин Тикарциллин/клавулановая кислота Линезолид
Послеоперационная раневая инфекция	ЦС III+АГ	Карбапенем ЦС-IV ФХ+метронидазол
Сепсис абдоминальный	ЦС III-IV+ метронидазол пиперациллин/тазобактам	Карбапенем ФХ+метронидазол Амоксициллин/клавулановая кислота+АГ
Сепсис катетеризационный	Ванкомицин Рифампицин+ФХ	Ванкомицин+АГ Линезолид
Холангит, холецистит	ЦС III-IV+метронидазол амоксициллин/клавуланов	Карбапенем ампициллин+АГ+ метро

	ая кислота ампициллин/сульбактам	нидазол цефоперазон/сульбактам
--	-------------------------------------	-----------------------------------

* в таблице приведены дозы антибактериальных лекарственных средств при внутривенном способе введения:

Амоксициллин/ клавулановая кислота – 1,2 г через 8 часов

Ампициллин/ сульбактам – 1,5 г через 6 часов

Клиндамицин – 300 мг через 12 часов

Амикацин – 1,5 г через 24 часа

Нетилмицин – 400 мг через 24 часа

Метронидазол – 500 мг через 8 часов

Имипенем – 1 г через 4 часа

Пиперациллин/тазобактам – 3,375 г через 6 часов

Меропенем – 1 г через 8 часов

Ципрофлоксацин – 400 мг через 8 часов

Левифлоксацин – 500 мг через 12 часов

Линезолид – 600 мг через 12 часов

Цефоперазон/сульбактам – 1 г через 12 часов

Ванкомицин – 1 г через 12 часов

Цефепим – 1 г через 12 часов

Цефоперазон/ сульбактам – 1 г через 12 часов

Цефтриаксон – 1 г через 8 часов

** режим дозирования препаратов может меняться в зависимости от клинической картины. Все препараты выбора и резервные препараты должны находиться на госпитальном складе и быть доступными для использования в любое время суток. Бактериологическая лаборатория должна бесперебойно комплектоваться питательными средами и диагностическими дисками для определения чувствительности микроорганизмов ко всему спектру антибактериальных препаратов.

Питание

Питание включает: парентеральную и энтеральную нутритивную поддержку.

Объём и состав нутритивной поддержки составляется индивидуально. Перед трансплантацией уточняется диета, которой придерживался реципиент. В дальнейшем, в сроки 3, 9 и 12 месяцев с учётом данных антропометрических и биохимических исследований, проводится оценка статуса питания и коррекция нутритивного рациона.

Оценка статуса питания*

Степень нарушения	Антропометрические		Биохимические	
	ОМП, см	ИМТ, кг/м ²	Трансферрин, г/л	Альбумин, г/л
Норма	22-24	19-26	2,0	35
Лёгкая	21,9-20	18,9-17,5	2,0-1,8	35-30
Средняя	19,9-18	17,4-15,5	1,8-1,6	30-25
Тяжёлая	менее 18	менее 15,4	менее 1,6	менее 25

*ОМП – окружность мышц плеча; ИМТ - индекс массы тела.

Расчет потребностей в энергии (основного обмена) производится по уравнению Хирриса-Бенедикта, основанного на данных пола, роста и веса:

$$\text{Мужчины } \text{ОО} = 66 + (13,7 W + 5xH - 6,8xA)$$

$$\text{Женщины } \text{ОО} = 65 + (9,6 W + 1,7xH - 4,7xA)$$

)

W – вес (кг), H– рост (см), A– возраст

Парентеральное питание (ПП).

В раннем послеоперационном периоде потребность в энергии составляет 120-

130% от основного обмена (25-35 ккал/кг/сут); потребность в белках – 1,5-2 г/кг/сут. Энергетические потребности обеспечиваются в основном переливанием растворов глюкозы (50-70% суточных ккал). При недостаточном энергетическом обеспечении, возникающий недостаток ккал восполняют инфузией жировых эмульсий (до 30% суточных ккал).

Парентеральное питание начинают в первые послеоперационные сутки, которое проводится до восстановления перистальтики. Используются препараты типа «3 в одном» - трехкомпонентные смеси, включающие аминокислоты, глюкозу и жировые эмульсии в одном пакете (типа «Кабивен»). При постановке назоэнтерального зонда возможно раннее начало (с первых суток) энтерального питания с введения элементных диет, солевых растворов и модульных смесей глютамина, аргинина и 3-омега жирных кислот.

При печеночной недостаточности ограничивают введение ароматических аминокислот (используются специальные инфузионные растворы, обогащённые аминокислотами с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) типа Аминостерил- Гепа, Аминостерил Нефро).

Контроль за адекватностью нутритивной поддержки осуществляют по азотистому балансу (должен быть положительным).

1-е послеоперационные сутки- 200 г декстрозы и 40 г белка в центральную вену (не более 1000 мл в сутки), при этом с началом ПП, количество внутривенно жидкости снижают до 80 мл/час. Парентерально используются аминокислотные смеси без содержания ароматических аминокислот (типа Аминостерил- Гепа)

На 2-е сутки объем питания увеличивают и назначают 400 г декстрозы и 80 г белка.

Энтеральное питание начинают как можно раньше после пробы на толерантность.

Осложнения при проведении парентерального питания:

Гипергликемия. Лечение: переход на использование в большей степени жировых эмульсий, назначение инсулина.

Гипофосфатемия. Лечение: инфузия натрия фосфата, калия фосфата.

Задержка CO₂ (возникает при избыточном введении глюкозы у больных с

сопутствующей легочной патологией.) Лечение: снижение количества вводимой глюкозы.

Атрофия кишечника, бескаменный холецистит. Лечение: назначение энтерального питания.

Парентеральное питание продолжают до налаживания эффективного энтерального питания.

Энтеральное питание.

При постановке во время операции назогастрального зонда, энтеральное питание начинают с момента восстановления кишечной перистальтики.

При использовании назоэнтерального зонда, энтеральное питание начинают с первых суток после операции. Для этого используют элементные (полуэлементные) диеты, изотонические солевые растворы с добавлением модульных смесей (глутамин, аргинин, 3-омега жирные кислоты). Питательные смеси вводятся капельно. В первые сутки проведения энтерального питания скорость инфузии составляет 50 мл/час, максимальный объём – 500 мл/сут. С последующих суток скорость инфузии необходимо увеличивать на 25 мл/час, а объём – на 500 мл/сут (максимальная скорость инфузии не должна превышать 125 мл/час, а объём вводимых смесей - 2000 мл/сут).

При восстановлении кишечного пассажа переходят, в зависимости от тяжести состояния больного, на внутрижелудочное введение смесей с помощью назогастральных зондов либо на их пероральный приём. При внутрижелудочном зондовом питании, смеси вводятся дробно болюсно (по 100-200 мл), каждые 2 часа, всего 9-10 кормлений за сутки. При том, перед очередной порцией введения смеси следует определять остаточный объём желудочного содержимого – если он составляет более половины ранее введённой порции, очередное кормление следует пропустить.

Для проведения энтерального питания per os и через желудочный зонд используют сбалансированные стандартизированные смеси, иммунные диеты (обогащённые глутамином, аргинином, 3-омега жирными кислотами); в случае печёночной дисфункции – применяют смеси, не содержащие ароматические

аминокислоты).

Осложнения:

Диарея.

Лечение: не использовать средств, угнетающих перистальтику кишечника!
Добавить пектин; добавить парентеральное питание; не прекращать зондовое кормление.

Аспирация. Закупорка зонда.