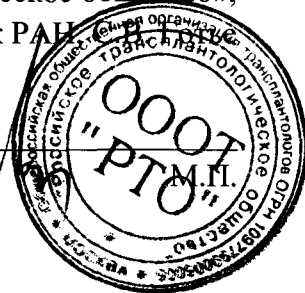


Утверждено:

Президент Общероссийской
общественной организации
трансплантологов «Российское
трансплантологическое общество»,
академик РАН



Клинические рекомендации

Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени

Кодирование по Международной
статистической классификации **Z94.4, T86.4**
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения: 2026

Разработчик клинической рекомендации:

- Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

Оглавление

Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	15
2.1 Жалобы и анамнез	
2.2 Физикальное обследование	17
2.3 Лабораторные диагностические исследования	20
2.4 Инструментальные диагностические исследования	23
2.5 Иные диагностические исследования	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	34
3.1 Консервативное лечение	36
3.2 Хирургическое лечение	38
3.3 Иное лечение	41
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	57
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	62
6. Организация оказания медицинской помощи	68
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	68
Критерии оценки качества медицинской помощи	69
Список литературы	70
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	91
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	95
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	97

Приложение Б. Алгоритмы действий врача	101
Приложение В. Информация для пациента	102
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	103

Список сокращений

АД – артериальное давление;
АИГ – аутоиммунный гепатит;
АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода;
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза;
ГКС – глюкокортикоиды;
ГПС – гепатопульмональный синдром;
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИМТ – индекс массы тела;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
МНО – международное нормализованное отношение;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МТКРР – метастазы колоректального рака;
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;
ОТП – ортотопическая трансплантация печени;
ПБХ – первичный билиарный холангит;
ППГ – портопульмональная гипертензия;
ПСХ – первичный склерозирующий холангит;
ПТВ – протромбиновое время;
ПЦР – полимеразная цепная реакция;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
СД – сахарный диабет;
СЗП – свежемороженая плазма;

СКТ – спиральная компьютерная томография;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ТП – трансплантация печени;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ХВГС – хронический вирусный гепатит С;
ХПН – хроническая почечная недостаточность;
ЦВК – центральный венозный катетер;
ЦМВ – цитомегаловирус;
ЧДД – частота дыхательных движений;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭКГ – электрокардиограмма;
Эхо-КГ – эхокардиография;
HBV – вирус гепатита В;
HCV – вирус гепатита С;
HSV – вирус простого герпеса;
HZV – вирус опоясывающего герпеса (герпеса зостер);
HLA – (англ., human leukocyte antigen, лейкоцитарные антигены человека) главный комплекс гистосовместимости человека;
MELD – шкала Model for End-stage Liver Disease;
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк;
RAI – (англ., rejection activity index) индекс активности отторжения

Термины и определения

Живой (прижизненный) родственный донор - лицо в возрасте 18 лет и старше, дееспособный человек, выразивший согласие предоставить и (или) предоставивший при жизни свой донорский орган в целях родственной трансплантации.

Трансплантация печени – оперативное вмешательство, в результате которого печень, пораженная патологическим процессом, заменяется на удовлетворительно функционирующий трансплантат.

Потенциальный реципиент печеночного трансплантата – пациент с показаниями к трансплантации печени, включенный в лист ожидания.

Реципиент трансплантированной печени – пациент, которому была выполнена трансплантация печени.

Отторжение трансплантированной печени – патологический процесс, при котором иммунная система реципиента распознает печеночный трансплантат как чужеродный объект, и активируется система гуморального и/или клеточного воспалительного ответа, что может привести к выраженной дисфункции органа.

Посмертный (трупный) донор органов - человек, признанный умершим в установленном порядке (биологическая смерть или смерть головного мозга) и ставший источником органов (объектов трансплантации).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

В данных клинических рекомендациях представлено описание технологий оказания медицинской помощи, включающей проведение ряда обследований потенциальных реципиентов печени с целью определения показаний и исключения противопоказаний к трансплантации печени, порядка для включения в лист ожидания, выполнения оперативного лечения и послеоперационной реабилитации пациента. Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени

Настоящие рекомендации, предназначены для врачей-хирургов (трансплантологов), врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов и врачей широкого профиля.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Трансплантация печени - медицинская технология, включающая оперативное вмешательство, в результате которого печень, пораженная патологическим процессом, заменяется на удовлетворительно функционирующий трансплантат.

Реципиент трансплантированной печени – пациент, у которого была выполнена трансплантация печени.

Отторжение трансплантированной печени – патологический процесс, при котором иммунная система реципиента распознает печеночный трансплантат как чужеродный объект, и активируется система гуморального и/или клеточного воспалительного ответа, что может привести к выраженной дисфункции органа.

Категория возрастная: взрослые, дети;

Пол: любой;

Стадия: терминальная (декомпенсированный цирроз печени, класс В-С по СТР, MELD/PELD более 15 баллов) (приложение Г3);

Осложнения: отмирание и отторжение трансплантата печени;

Вид медицинской помощи: ВМП, ОМС;

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно, стационарно;

Форма оказания медицинской помощи: плановая, неотложная, экстренная.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Показанием к трансплантации печени являются заболевания печени, приводящие к развитию острой или хронической печеночной недостаточности, клинически значимой портальной гипертензии; метаболические заболевания, обусловленные аномальным функционированием гепатоцитов; очаговые образования печени, а также необратимая дисфункция трансплантированной печени.

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

- ✓ аутоиммунные;
- ✓ вирусные;
- ✓ токсические (в т.ч. алкогольной этиологии); K70.3 и др.

Преимущественно холестатические поражения

- ✓ первичный билиарный холангит; K74.3
- ✓ первичный склерозирующий холангит;
- ✓ вторичный билиарный цирроз; K74.4
- ✓ болезнь Кароли;
- ✓ билиарная атрезия; Q44.2
- ✓ 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; E74.0
- ✓ болезнь Гоше 1 типа;
- ✓ синдром Криглера-Найяра I типа. E80.5

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 C;
- ✓ нарушения цикла мочевины;
- ✓ семейная гиперхолестеринемия;
- ✓ гемофилия A и B 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: C22.0

- ✓ гепатоцеллюлярная карцинома;
- ✓ холангиокарцинома;
- ✓ гепатобластома и др.
доброкачественные: D13.4
- ✓ гепатоцеллюлярная аденома;
- ✓ инфантильная гемангиоэндотелиома;
- ✓ цистаденома и др.;
- ✓ паразитарные (альвеококкоз);
- ✓ Вторичное очаговое (метастатическое) поражение печени (метастазы нейроэндокринных опухолей, колоректального рака).

Ретрансплантации печени:

- ✓ первичное отсутствие функции трансплантата;
- ✓ тромбоз артерии трансплантата;
- ✓ цирроз трансплантата (в исходе рецидива основного заболевания или развития de novo);
- ✓ вторичный билиарный цирроз (в т.ч. ишемическая холангиопатия)
- ✓ хроническое отторжение.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно более 30000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний печени. Потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее, чем 20 на 1 000 000 населения. Согласно XVI сообщению регистра Российского трансплантологического общества в 2024 г. [1] в РФ всего было выполнено 894 трансплантации печени, по сравнению с 2023 г. число трансплантаций печени увеличилось на 65 операций, или 7,8% (2023г .– 829). Трансплантацию печени выполняли в 38 центрах. После трансплантации печени выживаемость реципиентов в течение года составляет 85%- 90%, пятилетняя – 70%-75%,

десятилетняя – 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз – у больных холестатическими заболеваниями. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50-70% в зависимости от характера опухоли и стадии.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Трансплантация печени является методом лечения терминальной стадии различных заболеваний печени.

Для обозначения наличия трансплантированной печени и при отсутствии каких-либо признаков ее дисфункции: клинических, лабораторных, инструментальных или морфологических - применяют код - Z94.4 - наличие трансплантированной печени.

В случае выявления признаков нарушения функции или выявления структурных изменений в печеночном трансплантате (см. раздел 1.5.1) необходимо применять код - T86.4 - отмирание и отторжение трансплантата печени.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В связи с большим количеством различных аспектов в трансплантации печени существует несколько используемых классификаций. В отношении непосредственно процедуры трансплантации печени может быть применена следующая классификация (таблица №1).

Таблица №1. Классификация трансплантации печени

Критерий	Виды	
Классификация в зависимости от возраста реципиента	Трансплантация печени взрослым	Трансплантация печени детям
Классификация в зависимости от источника донорского органа	Трансплантация печени от посмертного донора	Трансплантация печени от живого родственного донора

		• трансплантация правой доли печени, • трансплантация левой доли печени, • трансплантация левого латерального сектора
Классификация в зависимости от числа предыдущих трансплантаций	Трансплантация печени первичная	Трансплантация печени повторная (ретрансплантация)
Классификация в зависимости от числа трансплантируемых одномоментно органов	Трансплантация печени изолированная	Трансплантация печени симультанная (совместно с другими органами - почкой, сердцем и др.)
Классификация в зависимости от совместимости по системе ABO	Трансплантация печени совместимая по системе ABO	Трансплантация печени, несовместимая по системе ABO
Классификация в зависимости от типа графта	Трансплантация целой печени	Сплит-трансплантация • классический сплит (трансплантация расширенной правой доли и левого латерального сектора) • полный сплит (трансплантация правой и левой доли)

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Трансплантация печени является методом лечения большого количества заболеваний печени, приводящих к необратимой утрате ее функций, в связи с этим клиническая картина разнообразна и зависит от заболевания, которое привело к необходимости выполнения трансплантации печени.

У пациентов после трансплантации печени при нормальной ее функции (следует кодировать как Z94.4) отмечается полное восстановление функций печени и отсутствие каких-либо симптомов.

Наличие трансплантированной печени выявляется в ходе сбора анамнеза, когда устанавливается факт выполненной пациенту операции по трансплантации печени, по результатам объективного осмотра, при котором виден послеоперационный рубец, как правило в правой боковой области. При лабораторной диагностике при нормальной функции трансплантированной печени не отмечается каких-либо отклонений от референсных значений. При применении инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), компьютерная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов брюшной полости) в брюшной полости визуализируется трансплантат печени.

При развитии дисфункции трансплантированной печени могут проявляться различные симптомы и синдромы, обусловленные как непосредственно этиологической причиной заболевания, так и общими неспецифическими симптомами поражения печени. Наиболее часто пациенты жалуются на слабость, повышение температуры тела, кожный зуд. При прогрессировании дисфункции трансплантата отмечаются увеличение живота в объеме, появление асцита, отеков, желтухи, инверсия сна, спутанность сознания.

Дисфункция трансплантированной печени может быть обусловлена следующими причинами:

- Дисфункция трансплантата сосудистого генеза (тромбоз/стеноз артерии трансплантата, тромбоз/стеноз печеночных вен, тромбоз/стеноз воротной вены, стеноз нижней полой вены, синдром обкрадывания селезеночной артерией (стил-синдром) и др.).

Симптомы неспецифичны, зависят от степени и давности сосудистого поражения: слабость, увеличение живота в объеме; лабораторно - повышение активности трансаминаз, развитие коагулопатии и гипербилирубинемии на продвинутых стадиях и т.п. У части пациентов могут отсутствовать какие-либо симптомы. Основными методами диагностики являются ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с дуплексным сканированием сосудов гепатобиллиарной зоны, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, а также рентггенэндоваскулярные исследования (флебография воротной вены, флебография нижней полой вены), при которых визуализируется дефект кровоснабжения в том или ином сосуде.

- Дисфункция трансплантата билиарного генеза (анастомотические и неанастомотические стриктуры холедоха, острый и хронический рецидивирующий холангит, вторичный билиарный цирроз и др.)

Ведущими синдромами при развитии билиарных осложнений являются холестатический синдром (кожный зуд, желтуха, потемнение мочи, осветление кала, горечь во рту, тошнота, рвота), лихорадочно-интоксикационный синдром (повышение температуры тела, часто выше 38°C-39°C, слабость, головная боль, озноб, снижение аппетита), возможно развитие фебрильных судорог. Характерными лабораторными маркерами является повышение активности холестатических ферментов (ГГТ, ЩФ, общего, прямого и непрямого билирубина), повышение острофазовых маркеров (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение уровней с-реактивного белка, пресепсина, прокальцитонинового теста) при развитии острого/обострении хронического холангита. При проведении инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ретроградная холангиопанкреатография) выявляется стриктуры холедоха в зоне анастомоза/других зонах, расширение дистальных внутрипеченочных желчных протоков, абсцессы трансплантата.

- Дисфункция трансплантата в исходе вирусного гепатита (вирусные гепатиты А, В, С, Д, ЦМВ)

Отмечаются неспецифические симптомы: немотивированная слабость, повышенная утомляемость, увеличение печени, тяжесть и боли в правом подреберье. При лабораторно-инструментальном обследовании отмечается повышение активности печеночных ферментов, диффузные изменения паренхимы, а также выявление этиологического вирусного агента в крови.

- Отторжение трансплантированной печени (реакции острого и хронического, клеточного и гуморального отторжения)

Клиническая картина разнообразна и варьирует от полного отсутствия симптомов до развития признаков выраженной печеночно-клеточной недостаточности на продвинутых стадиях. В связи с особой клинической значимостью и специфичностью данного осложнения исключительно для реципиентов печеночного трансплантата, отсутствия характерной клинической картины и многоступенчатым алгоритмом диагностики, отторжение трансплантата печени будет подробно описано в главе 2.5.

- Рецидив основного заболевания (рецидив вирусного гепатита, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита и т.п.)

Клиническая картина патогномонична заболеванию, приведшему к необходимости выполнения трансплантации печени и рецидивирующему после нее.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью оценки его состояния [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется рассматривать пациента с выявленными осложнениями цирроза печени (асцит, рецидивирующие кровотечения из варикозных вен верхних отделов ЖКТ, печеночная энцефалопатия), либо при выраженной печеночно-клеточной недостаточности (показатель MELD ≥ 15) как кандидата на трансплантацию печени [2, 3, 4, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется рассматривать пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии в качестве кандидата на трансплантацию печени с целью включения в лист ожидания при сознательном отказе от приема алкоголя (абстиненции) не менее 6 месяцев и наблюдении у врача-психиатра-нарколога [14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: При рассмотрении вопроса о возможности трансплантации печени по поводу алкогольного цирроза необходимо удостовериться в стойкой абстиненции пациента [14]. Показана помощь специалиста, квалифицированного в вопросах ведения пациентов с алкогольной зависимостью. Абстиненция ассоциируется как с

рекомпенсацией функции печени у пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом, так и с меньшим риском рецидива алкоголизма после трансплантации печени. Включение в лист ожидания осуществляется только при сроке сознательной абстиненции не менее 6 месяцев [14,15].

- Рекомендуется рассматривать пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в пределах Миланских критериев в качестве кандидатов на трансплантацию печени с целью включения в лист ожидания [16, 17, 220].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Миланские критерии - это критерии отбора пациентов с ГЦК на трансплантацию печени, демонстрирующие 5-летнюю выживаемость > 70%.

Включают в себя:

один узел ГЦК < 5 см или

до 3 узлов, каждый из которых < 3 см,

отсутствие макроскопической сосудистой инвазии

отсутствие метастазов [220] .

- В случае выполнения ТП по поводу ГЦК в пределах критериев Калифорнийского Университета Сан-Франциско (критерии UCSF), рекомендуется проведение down-stage-терапии с целью уменьшения размеров и распространенности опухоли [18, 24, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: критерии Калифорнийского Университета Сан-Франциско (критерии UCSF):

один узел ГЦК < 6,5 см или

до 3 узлов, каждый из которых < 4,5 см, при этом суммарно < 8 см,

отсутствие макроскопической сосудистой инвазии

отсутствие метастазов [18].

Соблюдение более широких критериев UCSF при тщательном отборе пациентов, проведении down-stage-терапии опухоли позволяет достичь сходных показателей выживаемости [18].

- Рекомендуется рассматривать пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака, нейроэндокринных опухолей в качестве кандидатов на

трансплантацию печени с целью включения в лист ожидания при условии медленной прогрессии и отсутствии внепеченочных метастазов [19 - 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Традиционно метастатическое поражение печени является противопоказанием к выполнению ТП, однако в настоящее время считается возможным выполнение ТП по поводу метастазов нейроэндокринных опухолей или колоректального рака. При тщательном отборе реципиентов возможно достижение 5-летней выживаемости до 60% [19, 20]. Учитывая недостаток донорских органов, рассмотрение данного вопроса необходимо проводить коллегиально, в индивидуальном порядке [24].

Внутрипеченочная холангиокарцинома исторически является противопоказанием к ТП в связи с высоким риском рецидива. Результаты таких трансплантаций ниже, чем соответствующее онкологическое лечение [24, 25]. Однако при отсутствии внепеченочного распространения, при наличии цирроза печени, приводящего к невозможности выполнения резекции печени, ТП при воротной холангиокарциноме в высокоселективной группе больных обеспечивает 5-летнюю выживаемость до 60% [26].

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный кандидата на трансплантацию печени с целью определения хирургической тактики ведения пациента [2, 12, 24, 28, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный включает себя оценку хирургической тактики ведения пациента (особенно важно у “хирургически сложных” пациентов: с массивным тромбозом воротной вены, неоднократно перенесенными оперативными вмешательствами на органах брюшной полости и т.п.). Кроме того, требуется оценить наличие сопутствующих заболеваний, которые могут негативно влиять на послеоперационное заживление ран (ожирение, кахексия).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный потенциального реципиента печени с целью обобщения результатов инструментальных и лабораторных исследований, заключений других специалистов [2, 12, 24, 28, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Трансплантация печени относится к операциям с высоким или крайне высоким риском оперативного вмешательства. Также после операции с целью профилактики отторжения пожизненно назначается иммуносупрессивная терапия. Эти факторы могут приводить к обострению течения сопутствующих заболеваний и патологических состояний, что в свою очередь может приводить к возникновению жизнеугрожающих осложнений. С целью предотвращения вышеуказанных рисков необходимо тщательное обследование реципиента до трансплантации печени, с целью исключения сопутствующих заболеваний, а при их наличии - адекватная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный кандидата на трансплантацию печени с целью постановки диагноза в случае неуточненного заболевания печени [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: При неуточненном поражении печени следует проводить дополнительное обследование с целью установления диагноза. Это важно как на этапе ожидания трансплантации печени в случае, если пациенту требуется этиотропная/патогенетическая терапия, замедляющая прогрессирование заболевания (например, прием урсодезоксихолевой кислоты** при холестатических заболеваниях печени, медьэлиминирующая терапия при болезни Вильсона-Коновалова), так и в послеоперационном периоде, так как от исходного заболевания может зависеть назначаемая схема иммуносупрессии (например, длительное применение глюкокортикоидов (ГКС) после трансплантации у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный потенциального реципиента печени (мужчин и женщин) с целью исключения патологии мочевыводящих путей, рака почек, мочевого пузыря, простаты [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный потенциального реципиента печени, согласно заключению которого, при наличии показаний, проводится санация ротовой полости [2, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: Осмотр врача-стоматолога имеет важное значение с целью выявления инфекций ротовой полости, санации очагов инфекции перед трансплантацией и началом иммуносупрессивной терапии.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный (маммолога для женщин старше 40 лет для исключения новообразования молочных желез) [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный для женщин с целью исключения инфекционных и онкологических заболеваний половых органов [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: Ввиду обострения хронических инфекционных заболеваний, а также повышенного риска развития злокачественных образований на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, чрезвычайно важным является регулярное наблюдение врача-акушера-гинеколога, включающее лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-психиатра-нарколога первичный пациентов с алкогольной болезнью печени с целью исключения алкогольной зависимости [2, 12, 14, 15, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: При рассмотрении вопроса возможности трансплантации по поводу алкогольного цирроза печени необходимо удостовериться в стойкой абстиненции [14]. Включение в лист ожидания с целью выполнения трансплантации печени может

быть осуществлено только при сроке сознательной абстиненции не менее 6 месяцев [14,15].

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный потенциального реципиента печени с целью исключения туберкулезной инфекции (в т.ч. латентной) [2, 12, 24, 29, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) потенциальному реципиенту печени для определения совместимости донора и реципиента по группе крови [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендовано определение HLA-антигенов (генов) I и II классов) потенциальному реципиенту печени, проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора для определения совместимости донора и реципиента [2, 12, 24, 31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется выполнять общий (клинический) анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина), дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула) потенциальному реципиенту печени с целью диагностики и дифференциальной диагностики инфекционных и гематологических заболеваний [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется выполнять анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина, исследование уровня свободного и связанного билирубина, исследование уровня общего белка, исследование уровня альбумина, исследование уровня глюкозы, исследование уровня холестерина, исследование уровня креатинина, исследование уровня мочевины в крови, определение

активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего кальция, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня железа сыворотки крови) потенциальному реципиенту печени с целью определения тяжести заболевания печени и состояния других систем органов [2,12,24,33, 66,163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови потенциальному реципиенту печени с целью исключения грубых электролитных и/или метаболических нарушений [2, 12, 24, 66, 163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется оценка коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня плазминогена в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) потенциальным реципиентам печени с целью исключения тромбофилии/гемофилии, которые могут привести к тромбозу сосудов трансплантата, или кровотечению в интраоперационном или раннем послеоперационном периоде [2,12,24,66,163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) и Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus)); определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови потенциальным реципиентам печени с целью исключения сопутствующих инфекционных заболеваний [2, 12, 24, 58, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: пациенты с циррозом печени обладают повышенным риском развития инфекций, которые могут привести к развитию полиорганной недостаточности и смерти [57]. Скрининг скрытых инфекций необходим для лечения потенциально смертельных инфекционных осложнений до трансплантации и для предотвращения обострения в посттрансплантационном периоде на фоне проведения иммуносупрессивной терапии.

Обнаружение в крови цитомегаловируса или вируса Эпштейна-Барра не является противопоказанием к трансплантации печени, однако, требует мониторинга после трансплантации печени ввиду высокого риска ассоциированных с данными вирусами осложнений. [58]

- Рекомендовано определение содержания антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в сыворотке крови потенциальных реципиентов печени с факторами риска их образования (повторная трансплантация, многократные гемотранфузии и т.п.) с целью выявления сенсibilизации [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Наличие донорспецифических антител ассоциировано с более высокой частотой и тяжестью острого и хронического антителоопосредованного отторжения. Аллоантитела ассоциированы с более тяжелым гистологическим повреждением – фиброзом трансплантата, рецидивами заболевания и т.д. Однако механизм корреляции между появлением донорспецифических антител и повреждением печени, результатом ОТП до конца не ясен [56].

- Рекомендуется проводить определение активности альфа1-антитрипсина в крови потенциальному реципиенту печени для уточнения этиологии поражения печени [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется проводить определение уровня альфа-фетопротеина потенциальному реципиенту печени с целью скрининга на ГЦК [161, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) потенциальному реципиенту печени для оценки состояния органов брюшной полости, для подтверждения кровотока в воротной вене [2, 12, 24, 66, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: Целями ультразвукового исследования являются: 1) исключение патологии других органов брюшной полости (например, поджелудочной железы); 2) доплерография сосудов печени (воротной вены, печеночных вен); 3) выявление дополнительных образований печени (в связи с повышенным риском развития ГЦК у пациентов с циррозом печени) [167].

- Рекомендуется прицельная рентгенография органов грудной клетки потенциальному реципиенту печени с целью исключения патологии легких [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется компьютерная томография органов грудной полости потенциальному реципиенту печени при выявлении изменений по данным рентгенографии с целью уточнения диагноза [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы потенциальному реципиенту печени с целью исключения имеющихся нарушений ритма сердца или ишемических изменений [2, 12, 34, 66, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется выполнение эхокардиографии (Эхо-КТ), а также холтеровского мониторирования сердечного ритма потенциальному реципиенту печени с целью оценки структуры, функции и работы клапанного аппарата сердца, оценки легочной гипертензии [2, 12, 24, 66, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы с физической нагрузкой потенциальному реципиенту печени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и пациентам старше 50 лет с целью исключения ишемических изменений миокарда. Если целевая ЧСС не была достигнута при выполнении стандартного исследования, показано регистрация электрокардиограммы с применением лекарственных препаратов с целью исключения ишемических изменений миокарда [35, 162]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2).

- Рекомендуется выполнение коронарографии потенциальному реципиенту печени при подозрении или высоком риске ишемической болезни сердца с целью исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [35, 162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2).

Комментарий: Пациенты с циррозом печени зачастую скомпрометированы по наличию сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Регистрация электрокардиограммы и эхокардиография должны быть выполнены всем пациентам, рассматриваемым в качестве кандидатов для ОТП. При наличии факторов риска, возрасте старше 50 лет с целью выявления бессимптомной ИБС показано выполнение электрокардиографии с физической нагрузкой, а также коронарографии с последующим эндоваскулярным лечением при наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [34, 37].

- Рекомендуется выполнение эзофагогастродуоденоскопии потенциальному реципиенту печени с целью исключения эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и определения степени расширения ВРВП [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется выполнение компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием потенциальному реципиенту печени с целью определения сосудистой анатомии, диагностики новообразований, проходимости воротной вены [2, 68, 164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Наличие тромбоза воротной вены не является абсолютным противопоказанием к выполнению трансплантации. Однако распространенный тромбоз (Yerdell 3-4) значительно осложняет проведение трансплантации ввиду невозможности восстановления адекватного афферентного кровотока. Трансплантацию печени при распространенном тромбозе системы воротной вены предпочтительно выполнять в центрах с большим объемом операций.

Знание особенностей сосудистой анатомии реципиента является одной из критических точек предстоящей трансплантации печени. Важным пунктом оценки является поиск предсуществующих порто-системных шунтов, требующих лигирования. Изолированный тромбоз воротной вены является показанием к назначению антикоагулянтной терапии.

- Рекомендуется потенциальным реципиентам печени, страдающим воспалительными заболеваниями кишечника, проведение колоноскопии до и после ОТП с целью раннего выявления колоректального рака [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется оценка функции дыхательной системы потенциальному реципиенту печени с целью исключения нарушений вентиляционной функции легких [2, 68, 164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется проведение пульсоксиметрии потенциальному реципиенту печени с целью диагностики гепатопульмонального синдрома (ГПС) [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: При тщательном обследовании ГПС выявляется у 10-17% пациентов с циррозом печени. Функциональной основой ГПС является внутрилегочная вазодилатация, которая приводит к артериальной гипоксемии, и, следовательно, к возможной необходимости кислородотерапии. Выполнение ОТП наиболее часто приводит к закрытию внутрилегочных шунтов и является единственным возможным методом лечения ГПС. Наличие ГПС может быть выявлено с помощью альвеолярно-артериального градиента кислорода либо контрастной эхокардиографии [39]. Поскольку тяжесть ГПС не коррелирует с тяжестью заболевания печени, ГПС сам по себе служит показанием к

выполнению ОТП. Крайне важна адекватная оценка тяжести ГПС, поскольку это определяет послеоперационный прогноз. У пациентов с $PaO_2 < 50$ мм рт. ст., устойчивым к ингаляции 100% кислородом, имеется крайне высокий риск необратимой послеоперационной дисфункции легких с высокой летальностью [40]. Необходимо также учитывать, что разрешение ГПС после трансплантации может происходить в течение нескольких месяцев [41].

- Рекомендуется выполнение Эхо-КГ потенциальному реципиенту печени с целью оценки среднего АД в легочной артерии (СЛАД) для исключения портопульмональной гипертензии (ППГ) [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: ППГ выявляется у 2-8% пациентов, страдающих циррозом печени. Предполагаемой причиной развития ППГ является дисбаланс между эндогенными вазодилататорами и вазоконстрикторами в условиях скомпрометированной функции печени [42]. Наличие ППГ можно заподозрить при повышении СЛАД выше 30 мм рт. ст. по данным трансторакальной Эхо-КГ при отсутствии патологии легких. При подозрении на ППГ целесообразно рассмотрение зондирования камер сердца для подтверждения диагноза. Наличие ППГ значительно повышает риски периоперационной летальности и требует тщательной оценки анестезиологического риска [43, 44, 45].

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется рассмотрение вопроса о симультанной трансплантации печени и почки пациенту с тяжелой хронической болезнью почек с целью улучшения прогноза [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: наличие почечной недостаточности является неблагоприятным прогностическим признаком после трансплантации печени [46, 48]. Гепаторенальный синдром (ГРС) – обычно обратимая причина почечной недостаточности, должен быть дифференцирован от прочих причин, таких как сепсис, гиповолемия и, собственно, болезни почек. Пациенты с терминальной стадией заболевания печени и расчетной СКТ менее 30 мл/мин, либо наличием ГРС, нуждающиеся в заместительной почечной терапии более 8-12 недель, а также пациенты с гломерулосклерозом более 30% (по данным биопсии) могут

быть рассмотрены в качестве кандидатов для симультанной трансплантации печени и почки [47, 49].

- Рекомендуется всем пациентам с наличием показаний к ТП расчет индекса массы тела (ИМТ) с целью оценки нутритивного статуса [2, 12, 24, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: цирроз печени часто приводит к нутритивной недостаточности, которая выявляется у 70% пациентов с терминальной стадией заболеваний печени [50]. Истощение ухудшает прогнозы после ТП. Пациенты с ИМТ менее 18,5 мг/м² находятся в группе высокого риска послеоперационной летальности [51]. Оценка тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с циррозом печени нередко может представлять большие трудности. Использование стандартных клинических (ИМТ) и лабораторных тестов (преальбумин) не отражает реального результата в случае тяжелой печеночной недостаточности. Толщина зоны поясничной мышцы по данным КТ-исследования коррелирует с выраженностью саркопении, ее уменьшение связано с худшим прогнозом после ТП [52]. Наличие ожирения также ухудшает прогнозы после выполнения ТП. Пациенты с ИМТ более 40 имеют достоверно более плохие результаты по сравнению с пациентами с нормальным весом [52, 53]. Пациенты с ожирением имеют более высокий риск развития посттрансплантационного сахарного диабета [53].

- Рекомендуется выполнение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости в рамках предоперационного обследования при наличии остеопороза [54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Остеопороз часто встречается у пациентов с циррозом печени, и наиболее тесно связан с холестатическими заболеваниями печени [54]. Выполнение рентгеноденситометрии показано для оценки риска развития патологических переломов, определения необходимости коррекции терапии. Дополнительными факторами риска развития остеопороза у пациентов с циррозом печени являются: женский пол, снижение ИМТ, курение [55].

- Рекомендовано проводить вакцинацию потенциальных реципиентов печени против вирусных гепатитов А и В, ветряной оспы, пневмококка, гриппа и столбняка при

отсутствии медицинских противопоказаний с целью профилактики данных инфекционных заболеваний [174, 175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Оценка онкологического статуса

- Рекомендуется проведение онкологического скрининга при обследовании потенциального реципиента печени для обнаружения или исключения наличия онкологических заболеваний [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

***Комментарий:** Наличие в анамнезе онкологического заболевания не является противопоказанием к ОТП. В зависимости от типа и распространенности опухоли, 5-летний безрецидивный интервал после проведенного лечения в настоящее время считается достаточным для выполнения трансплантации [27]. Необходимо проведение оценки риска рецидива заболевания через 1, 5 и 10 лет после лечения совместно с онкологом. Приемлемая частота рецидива, при которой возможна постанова в лист ожидания, – менее 10%. Принятый в настоящее время 5-летний интервал может варьировать, в зависимости от типа и распространенности опухоли.*

Следует проводить онкопоиск в качестве предтрансплантационного обследования в зависимости от возраста, пола, потребления алкоголя и статуса курения реципиента. Скрининг колоректального рака является обязательным для кандидатов старше 50 лет. Скрининг онкопатологии дыхательных путей, верхних отделов ЖКТ и мочевого пузыря является обязательным при наличии алкогольного анамнеза и курения. Обязательным является регулярное наблюдение (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога (маммография + цитологическое исследование микропрепарата шейки матки) для реципиентов женского пола. Для мужчин необходима консультация врача-уролога.

Наличие ВИЧ-инфекции

- Рекомендуется рассматривать пациентов с контролируемым течением ВИЧ, проводимой антиретровирусной терапией и CD4-лимфоцитами свыше 100–150/мм³ в качестве реципиентов для трансплантации печени [67, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Наличие ВИЧ-инфекции долгое время являлось противопоказанием к трансплантации печени в связи с крайне негативным прогнозом течения. Появление активных противовирусных препаратов системного действия J05 изменило прогноз для таких пациентов. В случае наличия HBV, HCV-коинфекции с ВИЧ, у значительного количества пациентов в течение жизни может развиваться цирроз печени [67].

2.5.1 Расположение пациентов в листе ожидания, определение срочности показаний к трансплантации печени

- Рекомендуется использование расчетного показателя MELD у пациентов перед ТП с целью оценки краткосрочной летальности и определения приоритетов в листе ожидания [70,166].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -3).

Комментарий: см. приложение Г1

- Рекомендуется добавление баллов MELD в соответствии с локальными рекомендациями центра ТП кандидатам на ТП, чей показатель MELD не отражает в полной мере тяжесть состояния пациента с целью определения приоритетов в листе ожидания [74, 75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: см. приложение Г2. Приоритет в листе ожидания ТП изначально определялся сроком ожидания и тяжестью заболевания печени. Шкала Child -Turcotte-Rugh (ЧТП), шкала MELD, введенная позднее, в настоящее время используются повсеместно для определения приоритетов в листе ожидания [70]. Шкала MELD первоначально была разработана для определения краткосрочной выживаемости пациентов, перенесших TIPS после гастроинтестинальных кровотечений. В дальнейшем MELD распространен в качестве инструмента для определения 3-месячной летальности у пациентов с терминальными заболеваниями печени [71]. Для пациентов с MELD 14 баллов ожидаемая 1-летняя выживаемость меньше, чем при выполнении ТП [72, 73]. Соответственно, порог 15 баллов MELD в большинстве центров считается условием для постановки в лист ожидания. Показатель MELD не отражает влияние на прогноз осложнений цирроза печени, таких как резистентный асцит, рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения, персистирующая энцефалопатия. Для коррекции этих отклонений, а также для коррекции баллов MELD у пациентов из листа ожидания

без цирроза печени (перечень заболеваний приведен в таблице 2), существуют различные системы коррекции баллов MELD, определяемые локальными рекомендациями центра ТП [74, 75].

Таблица 2. Перечень заболеваний пациентов из листа ожидания на трансплантацию печени

Осложнения цирроза печени
Рефрактерный асцит Рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения Печеночная энцефалопатия Гепатопульмональный синдром Выраженный зуд, рефрактерный к медикаментозной терапии
Прочие заболевания печени
Синдром Бадда-Киари Наследственная амилоидная полинейропатия Муковисцидоз Поликистоз печени Синдром Рандю-Ослера Первичная гипероксалурия Метаболические заболевания
Злокачественные заболевания
Холангиокарцинома Гепатоцеллюлярная карцинома Прочие опухоли печени
Другое

Мониторинг пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде

- В раннем послеоперационном периоде после ТП реципиенту печени рекомендуется проведение расширенного клинико-лабораторно-инструментального мониторинга в условиях ОРИТ с частотой, определяемой тяжестью состояния и протоколом центра; минимальный объем мониторинга включает [27]:

- ✓ непрерывная регистрация электрокардиограммы (с документированной записью не реже 1 раза в сутки);
- ✓ постоянную пульсоксиметрию;
- ✓ измерение частоты дыхания;

- ✓ термометрия общая;
- ✓ измерение почасового диуреза;
- ✓ контроль отделяемого по каждому дренажу отдельно;
- ✓ учёт отделяемого по назогастральному зонду.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5):

- Рекомендуется исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови потенциальному реципиенту печени с целью оценки гомеостаза [27, 171, 172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется исследование общего (клинического) анализа крови (подсчет форменных элементов крови, уровень гемоглобина, гематокрита) не менее 3 раз в течение первой недели после трансплантации и не менее двух в течение последующей недели реципиентам печени с целью оценки инфекционного статуса и анемии [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня холестерина в крови) не менее 3 раз в течение первой недели после трансплантации и не менее двух в течение последующей недели реципиентам печени с целью оценки функции трансплантата печени [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня протеина С в крови не менее 3 раз в течение первой недели после трансплантации и не менее двух в течение последующей недели реципиентам печени с целью оценки гемостаза [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проводить определение содержания антител к антигенам групп крови (агглютинины альфа/Анти-А антитела) и (агглютинины бета/Анти-В антитела) пациентам после трансплантации печени: в течение первой недели – ежедневно, далее 1 раз в 1-2 дня с целью раннего выявления роста титра антител у пациентов перенесших трансплантацию от АВ0-несовместимого донора. С 3-й недели после операции, при условии гладкого течения послеоперационного периода, содержания антител к антигенам групп крови (агглютинины альфа/Анти-А антитела) и (агглютинины бета/Анти-В антитела) проводится дважды в неделю. С 4-й недели после операции и до выписки пациентов, перенесших трансплантацию от АВ0-несовместимого донора, из стационара достаточным можно считать определение группоспецифических антител 1 раз в неделю (при отсутствии эпизодов их повышения) [82, 89, 90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня прокальцитонина в крови (или исследование уровня пресепсина в крови) у пациентов после трансплантации печени с лихорадкой выше 38С или гипотермией ниже 36С с целью оценки инфекционного статуса [156].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуются ежедневные микробиологические (культуральные) исследования крови на стерильность в течение 7 суток, затем в течение 7 суток 2 раза в неделю реципиентам печени с целью оценки инфекционного статуса [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется определение концентрации иммунодепрессантов реципиентам печени в течение 14 суток – ежедневно, далее – не менее 2-х раз в неделю с целью подбора оптимального уровня иммунодепрессанта в крови [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) реципиентам печени - ежедневно 1-2 р/сут в течение 14 суток с целью исключения патологии трансплантата [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется прицельная рентгенография органов грудной клетки 1-2 раза в неделю первые 2-3 недели реципиентам печени с целью исключения инфильтративных изменений [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Пункционная биопсия

- Рекомендуется выполнение пункционной биопсии трансплантата печени реципиентам при развитии дисфункции трансплантата печени либо стойких отклонениях печеночных тестов после первичного неинвазивного обследования для определения этиологии дисфункции и дальнейшей тактики лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -3).

Комментарии: Перед проведением процедуры обязательно исследование МНО и исследование агрегации тромбоцитов. В случае повышения МНО более 2, снижения тромбоцитов менее 40 000 биопсия противопоказана без применения дополнительных мер: переливания двух доз СЗП и/или 6 доз тромбомассы с лабораторным контролем. Процедура проводится обязательно под прикрытием противомикробных препаратов системного действия. После процедуры назначается строгий постельный режим в положении на правом боку в течение 4 часов с ежечасным измерением артериального

давления на периферических артериях, частоты сердцебиения, частоты дыхания. Через 4 часа после биопсии проводится исследование уровня общего гемоглобина в крови, в случае снижения немедленно ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное). При возникновении одышки, боли при вдохе, боли под лопаткой необходимо исключить пневмоторакс.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Трансплантация органа стимулирует развитие иммунного ответа, который может привести к дисфункции и потере трансплантата. Прием иммуносупрессивной терапии направлен на подавление ответа иммунной системы реципиента и предупреждает развитие отторжения. Лекарственные препараты, рекомендуемые вне показаний (офф-лейбл), возможно использовать только при коде МКБ-10 Z94.8 (в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 16.05.2022 №1180-р «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению»)

- Не рекомендуется выполнение трансплантации печени пациентам при наличии абсолютных противопоказаний (ВИЧ-инфекция при наличии вiremии и отсутствия АРВТ, внепеченочное распространение злокачественных опухолей, активная внепеченочная инфекция, активный алкоголизм, психические заболевания) в связи с высоким риском неблагоприятного исхода [195].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -3)

- Не рекомендуется выполнение трансплантации печени пациентам при наличии относительных противопоказаний (высокий периоперационный кардиологический, анестезиологический и хирургический риск, возраст более 65 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м², выраженный спаечный процесс в брюшной полости, в ряде случаев - распространенный тромбоз воротной вены) в связи с высоким риском неблагоприятного исхода [195].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарий: после того как были исчерпаны возможности консервативного лечения и установлена необходимость трансплантации печени, требуется ответить на 3 основных вопроса:

- 1. Сможет ли пациент перенести операцию и ранний послеоперационный период;*
- 2. Будет ли пациент привержен к терапии и режиму, необходимому для выживания после трансплантации печени;*
- 3. Есть ли у пациента сопутствующие заболевания, которые могут скомпрометировать его выживание или функцию трансплантата.*

Результаты ответов на эти вопросы и обуславливают наличие противопоказаний к ТП [27].

Вопрос противопоказаний к ТП основывается, помимо принципов доказательной медицины, также на законодательном уровне в каждой стране, занимающейся трансплантацией. В настоящее время не подлежит сомнению необходимость ТП при циррозе печени вирусной этиологии, однако наличие ВИЧ в основном рассматривается как противопоказание к ТП [27]. Однако в ряде стран наличие контролируемой ВИЧ-инфекции не является противопоказанием к ТП [28].

Отдельной строкой в противопоказаниях к ТП стоит вопрос технической выполнимости операции. Наиболее важной анатомической особенностью при циррозе печени является наличие тромбоза воротной вены (ТВВ). ТВВ 1-2 стадии (Yerdell) не является противопоказанием к ТП [29,30]. Однако распространенный ТВВ (3-4 стадия Yerdell) считается относительным противопоказанием, зависящим от центра ТП [27-30]. В настоящее время выполнение ТП при распространенном ТВВ возможно в центрах с большим опытом подобных вмешательств, с применением различных вариаций восстановления портального кровотока. При этом результаты таких ТП не отличаются от результатов ТП без ТВВ [30].

3.1 Консервативное лечение

Предоперационная подготовка реципиентов детского возраста перед трансплантацией печени

- Всем детям — потенциальным реципиентам печени — в предоперационном периоде рекомендуется оптимизация консервативной терапии основного заболевания и

коррекция его осложнений, включая активный поиск и санацию (в том числе с применением антибактериальных препаратов системного действия) очагов инфекции (с выполнением предтрансплантационного инфекционного обследования), нутритивную поддержку, коррекцию метаболических/водно-электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния, коррекцию анемии и коагулопатии, а также лечение осложнений портальной гипертензии (асцита (путем назначения диуретиков и дренирования брюшной и плевральной полостей) и эпизодов желудочно-кишечного кровотечения) по показаниям с целью подготовки к ТП [76, 77, 83, 84, 86, 87, 88, 155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Десенсибилизирующая подготовка реципиентов к АВ0-несовместимой трансплантации

- У потенциальных реципиентов рекомендовано считать допустимыми титры естественных антигрупповых антител не более 1:8, иммунных — не более 1:4 (пороговые значения определяются локальным протоколом центра). Всем реципиентам рекомендуется мониторинг уровня группоспецифических антител (агглютининов α/β и иммунных анти-A/anti-B антител) не реже 1 раза в неделю, а также дополнительно по клиническим показаниям (в т.ч. при изменении терапии/подготовке к вмешательствам) для профилактики развития гуморального отторжения и дисфункции трансплантированной печени [87, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется динамическое мониторирование титров антител и трансфузионная поддержка с использованием свежезамороженной плазмы группы АВ(IV) (или иной плазмы, совместимой с парой “донор-реципиент”) у потенциальных реципиентов печени с умеренным превышением уровня антигрупповых антител (до 1:32) при их стабильном клиническом состоянии для профилактики развития острого гуморального отторжения и дисфункции трансплантата печени [87, 89, 90, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- В случаях, когда, несмотря на трансфузионную терапию, титры антигрупповых антител превышают допустимые (целевые) значения, а также при необходимости быстрой подготовки реципиента (ургентные показания к трансплантации)

или при исходно высоких титрах антител (более 1:32), реципиентам рекомендуется проведение терапевтического плазмафереза (плазмообмена) с замещением объёма удалённой плазмы свежезамороженной плазмой АВ(IV) до достижения целевых титров/снижения уровня антител. [80, 87, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- При отсутствии противопоказаний (персистирующего инфекционного процесса, тяжёлой цитопении) пациентам с повышенными титрами антигрупповых антител, сохраняющимися/устойчивыми несмотря на трансфузионную терапию свежезамороженной плазмой АВ(IV), рекомендуется введение #ритуксимаба** в дозе 375 мг/м² перед трансплантацией. [80, 87, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Стандартный протокол подготовки реципиентов с исходно высокими титрами антигрупповых антител к АВ0-несовместимой трансплантации печени

- После подтвержденной клиническими и лабораторными методами санации всех очагов инфекции, за 14-20 суток до планируемой даты трансплантации детям рекомендуется однократное проведение внутривенной инфузии #ритуксимаба** 375 мг/м² [82, 87, 152, 153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

*Комментарий: После введения #ритуксимаба** проводится курс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежезамороженной плазмой АВ(IV) – до достижения целевого уровня группоспецифических антител, который необходимо контролировать после каждого сеанса.*

- У пациентов раннего возраста с высоким риском инфекционных осложнений, а также с тяжелой цитопенией, введение #ритуксимаба** рекомендуется считать нецелесообразным, в связи с чем специфическая предоперационная подготовка у этих больных включает только плазмаферез – несколько сеансов до достижения допустимых титров антигрупповых антител [152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4).

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство у реципиента включает в себя следующие этапы:

- Гепатэктомия;
- Наложение сосудистых анастомозов (в следующей последовательности: кавальная, портальная, артериальная реконструкция);
- Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

● Рекомендуется формировать сосудистые и билиарные анастомозы у реципиентов во время операции по трансплантации печени без избытка длины и с соблюдением геометрических пропорций для профилактики послеоперационных сосудистых и билиарных осложнений, связанных с перегибом, перекрутом и складыванием анастомоза [2,3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: 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. Формирование желчеоттока может быть реализовано как с использованием билио-билиарного анастомоза, так и с выключенной петлей тонкой кишки.

● Рекомендуется использовать анатомический артерио-артериальный анастомоз без использования дополнительных вставок (при наличии технической возможности, путем формирования прямого анастомоза между печеночной артерией донора и реципиента) у реципиентов печени для профилактики развития тромбоза печеночной артерии и связанных с этим послеоперационных осложнений [205, 206, 207].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -3)

- Рекомендуется осуществлять выбор методики кавальной реконструкции с учетом опыта центра на основании анализа до- и периоперационных характеристик реципиента и морфометрических параметров донорского органа у реципиентов печени для профилактики развития интраоперационных и послеоперационных осложнений, связанных с пережатием нижней полой вены и нарушением венозного оттока от трансплантата печени [208, 209].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2)

- Рекомендуется выполнять билиарную реконструкцию путем формирования анастомоза между желчными протоками донора и реципиента по типу “конец-в-конец” без использования стента при наличии технической возможности и отсутствии патологических изменений со стороны желчного протока пациента у реципиентов печени от посмертного донора для снижения частоты развития восходящего холангита и сохранения возможности ретроградного эндоскопического доступа в желчные протоки [210, 211].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется выполнять билиарную реконструкцию путем формирования гепатикоеюноанастомоза между желчным протоком донора и выключенной по Ру петле тощей кишки реципиента при наличии патологически измененного желчного протока пациента либо при технически невыполнимой либо неудачной стандартной (билиобилиарный анастомоз по типу “конец-в-конец”) реконструкции у реципиентов печени от посмертного донора для восстановления адекватного желчеоттока от трансплантата и снижения частоты послеоперационных осложнений [210, 211].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется использовать физиологическую портальную реконструкцию (путем формирования порто-портального анастомоза по типу “конец-в-конец”) при наличии технической возможности у реципиентов печени для улучшения послеоперационных результатов и эффективной декомпрессии системы воротной вены [212, 213, 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется выполнение интраоперационной тромбэктомии из воротной вены у реципиентов печени с предтрансплантационным тромбозом воротной вены (при наличии технической возможности) с последующей физиологической портальной реконструкцией у реципиентов печени для улучшения послеоперационных результатов и эффективной декомпрессии системы воротной вены [212, 213, 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется использование физиологической неанатомической портальной реконструкции (путем формирования jump-графта, ренопортальной транспозиции, варикопортального анастомоза) при технической невозможности выполнения физиологической анатомической портальной реконструкции у реципиентов печени для улучшения послеоперационных результатов и эффективной декомпрессии системы воротной вены [212, 213, 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется использование нефизиологической неанатомической портальной реконструкции (путем кавапортальной гемитранспозиции) в крайних случаях при технической невозможности выполнения физиологической анатомической и неанатомической портальной реконструкции у реципиентов печени для восстановления кровотока в систему воротной вены трансплантата [212, 213, 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется использование нефизиологической неанатомической портальной реконструкции в крайних случаях при технической невозможности выполнения физиологической анатомической и неанатомической портальной реконструкции у реципиентов печени для восстановления кровотока в систему воротной вены трансплантата [212, 213, 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- Рекомендуется использование вакуум-ассистированной лапароскопии либо редукции трансплантата печени в зависимости от опыта центра и степени несоответствия размера трансплантата и брюшной полости пациента у реципиентов печени с синдромом “большого по размеру трансплантата” для временного закрытия брюшной полости и последующего этапного ушивания [215, 215, 217].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется применение различных методов модуляции портального кровотока в зависимости от предоперационных и интраоперационных параметров реципиента и трансплантата у реципиентов печени с синдромом “малого по размеру (поток) трансплантата” для профилактики развития дисфункции и первичного нефункционирования трансплантата и связанных с ними послеоперационных осложнений [218, 219].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

3.3 Иное лечение

Терапия в раннем послеоперационном периоде

- Рекомендуется назначение антибактериальной и противогрибковой терапии/профилактики в соответствии с локальным протоколом и инфекционными рисками пациента с целью предотвращения инфекционных осложнений [27, 157, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Антибактериальная и антимикотическая терапия

***Комментарии:** Антибактериальный препарат системного действия следует назначать с учетом эпидемиологической ситуации в стационаре, коррекция терапии проводится при необходимости по результатам микробиологического мониторинга.*

- Рекомендуется проведение профилактической антимикотической терапии флуконазолом** в дозе 100-200 мг/сут у реципиентов стандартного риска, перенесших трансплантацию печени с целью предотвращения грибковых осложнений [175, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проведение профилактической антимикотической терапии вориконазолом**, микафунгином** либо каспофунгином** у реципиентов высокого риска (например, ретрансплантация), перенесших трансплантацию печени, с целью предотвращения грибковых осложнений [175, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проведение антимикотической терапии вориконазолом**, амфотерицином В липосомальным, микафунгином** либо каспофунгином** в возрастных терапевтических дозах у реципиентов с высевом грибов рода *Candida* и/или положительном манновом тесте, перенесших трансплантацию печени с целью лечения грибковых осложнений [175, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проведение антимикотической терапии вориконазолом** в возрастных терапевтических дозах у реципиентов с высевом грибов рода *Aspergillus*, перенесших трансплантацию печени с целью лечения грибковых осложнений [175, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Сопутствующая терапия

- Рекомендуется проведение противоязвенной терапии (ингибиторы протонной помпы и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов) реципиентам, перенесшим трансплантацию печени для профилактики развития острых эрозий и язв ЖКТ [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется проведение антиагрегантной терапии реципиентам, перенесшим трансплантацию печени с целью профилактики артериальных тромботических осложнений [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии:

Чрезвычайно важно строго следить за водным балансом. Отдельного внимания требует волемиический статус пациента: асцит, жидкость в плевральных полостях, отеки, анасарка, ЦВД. Вес, объем введенной (выпитое, введенные растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) и выведенной жидкости (моча, рвота, желчь, неучитываемые потери – 500 мл/сут при отсутствии лихорадки), окружность живота на уровне пупка, ЦВД должны фиксироваться каждое утро.

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

Начальная иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени [27]

- Рекомендуется у реципиентов печени поддержание определенного уровня иммуносупрессивной терапии, достаточного для предотвращения отторжения и не вызывающего развития токсичности [27, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется у детей реципиентов печени использовать #такролимус** (капсулы) 0,1-0,15 мг/кг/сут, #такролимус** (капсулы пролонгированного действия) внутрь в дозе 0,1 – 0,15 мг/кг/сут с целью профилактики отторжения трансплантата [27,165, 175, 223].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется у взрослых реципиентов печени использовать такролимус** (капсулы), такролимус** (капсулы пролонгированного действия) внутрь с целью профилактики отторжения трансплантата [27,165, 175, 223].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств -2).

Комментарии: Такролимус** (капсулы), такролимус** (капсулы пролонгированного действия) – основной иммунодепрессант, применяемый после трансплантации печени в виде монотерапии или в составе двух- или трехкомпонентной терапии более чем у 90% больных.

- Рекомендуется поддерживать целевой уровень концентрации #такролимуса** в диапазоне 8-10 нг/мл в течение первых 3 мес после операции и 6-8 нг в

дальнейшем у реципиентов печени с сохранной функцией почек для достижения оптимального уровня подавления иммунитета [27, 165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

***Комментарий:** Снижение концентрации ниже 5 нг/мл допускается при снижении СКФ ниже 40 мл/мин, при этом требуется назначение других иммунодепрессантов.*

***Комментарий:** #Такролимус** (капсулы), #такролимус** (капсулы пролонгированного действия) метаболизируется печенью при тяжелой ранней дисфункции трансплантата постоянно, высокая концентрация может привести к развитию нежелательных побочных реакций. Появление нефро-, нейротоксичности служит поводом для снижения дозы #такролимуса** (капсулы), #такролимуса ** (капсулы пролонгированного действия).*

- Рекомендуется терапию #такролимусом** у реципиентов печени проводить под контролем концентрации #такролимуса** в сыворотке крови для подбора оптимальной дозы иммунодепрессанта [27].

***Комментарий:** При всех преимуществах трансплантации печени, связанных с высокой устойчивостью трансплантата к иммунной реакции организма реципиента, проведение медикаментозной иммуносупрессивной терапии 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 иммуносупрессивной терапии, соответствующей функции трансплантата, заболеванию реципиента и его коморбидному статусу, а также степени выраженности побочных эффектов.*

- Рекомендуется внутривенное введение #базиликсимаба** в дозе 20 мг интраоперационно и на 4 сутки после трансплантации в качестве индукционной терапии у взрослых реципиентов группы иммунологического риска (аутоимунные заболевания, молодой возраст и тд) для снижения частоты развития острого отторжения трансплантата [27, 165, 195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Индукция иммуносупрессивной терапии 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 иммуносупрессивную терапию, вплоть до ее отсроченного назначения, при развитии нестандартных клинических ситуаций и осложнений (почечная и полиорганная недостаточность, лейкопения и тромбоцитопения, инфекция, неврологические нарушения).

Кортикостероиды системного действия

- Рекомендуется внутривенное введение #метилпреднизолона** в качестве стартовой иммуносупрессивной терапии в периоперационном (за 5-10 минут до реперфузии трансплантата в дозе 10 мг/кг) и раннем послеоперационном периоде (в течение суток с последующим снижением или отменой) у реципиентов печени с целью профилактики отторжения [27,168, 180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии: Пациентам, трансплантированным по поводу аутоиммунных заболеваний печени (в первую очередь аутоиммунного гепатита; при необходимости — других аутоиммунных/холестатических заболеваний), может рассматриваться назначение глюкокортикоидов с постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей (схема редукции определяется клинической ситуацией и протоколом центра) для профилактики рецидива основного заболевания и поддержания функции трансплантата [27, 179, 168].

- Рекомендуется использовать #циклоспорин** внутрь в начальной дозе 5–6 мг/кг в сутки 2 раза в день у реципиентов печени при непереносимости #такролимуса** (капсулы), #такролимуса** (капсулы пролонгированного действия) для профилактики развития отторжения [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Циклоспорин** с начала 1970-х годов являлся основным ингибитором кальциневрина и широко использовался при трансплантации различных органов. С появлением #такролимуса** циклоспорин** уступил ему место в большинстве

протоколов иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени. Но он может быть назначен в некоторых ситуациях, в основном при непереносимости или манифестации нейротоксичности **#такролимуса**** или наличии грубых исходных неврологических нарушений (например, при болезни Вильсона–Коновалова, сахарном диабете).

- Рекомендуется поддерживать целевой уровень концентрации **#циклоспорина**** в диапазоне 200-250 нг/мл (трехкомпонентный протокол) и 200-300 нг/мл (двухкомпонентный протокол) в течение первых 3 месяцев у реципиентов печени с непереносимостью **#такролимуса**** для профилактики развития острого отторжения [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется назначение препарата микофенолата мофетил**/**#микофеноловая кислота**** в дозе 2000 мг либо 1440 мг при восстановлении перистальтики у реципиентов печени для профилактики риска развития острого отторжения [27, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Использование микофенолата мофетил**/**#микофеноловой кислоты**** в составе начальной иммуносупрессивной терапии позволяет снизить дозы ингибиторов кальциневрина или временно их отменить, сохраняя и улучшая тем самым функцию почек. Добавление микофенолата мофетил**/**#микофеноловой кислоты**** может быть особенно полезно пациентам с более высоким риском отторжения, таким как молодые пациенты, подвергающиеся трансплантации печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности, и пациенты с аутоиммунным поражением печени [27, 176, 177].

- Рекомендуется назначение эверолимуса** в начальной дозе 1 мг 2 раза в сутки под контролем концентрации в крови при непереносимости других иммунодепрессантов у реципиентов печени для профилактики риска развития острого отторжения не ранее, чем через 4 недели после трансплантации при условии заживления послеоперационной раны [27, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Использование эверолимуса** в составе иммуносупрессивной терапии позволяет снизить дозы ингибиторов кальциневрина или временно их отменить, сохраняя и улучшая тем самым функцию почек. Добавление эверолимуса** может быть особенно полезно пациентам с гепатоцеллюлярным раком в анамнезе в связи с потенциальной возможностью профилактики рецидива [27, 176, 177].

Отторжение после трансплантации печени

- Рекомендуется подтверждать диагноз отторжения у реципиента печени морфологически по результатам пункционной биопсии трансплантата при исключении других причин клиническими, лабораторными и инструментальными методами [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: При современных схемах иммуносупрессивной терапии частота острого клеточного отторжения составляет не более 30% в первые 12 мес. после трансплантации [92, 93]. Как правило, оно подавляется усилением иммуносупрессивной терапии, 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 (Табл. 3).

Таблица 3. 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.

Морфологическая диагностика патологии аллотрансплантированной печени по результатам пункционной биопсии

- Морфологическую оценку отторжения трансплантированной печени у реципиентов печени рекомендуется проводить при исследовании пункционных тонкоигольных биоптатов. Биоптат считается адекватным, если в гистологических срезах имеется не менее семи портальных трактов. Именно в них появляются изменения, характерные для отторжения и других видов патологии. В основе патологии при остром отторжении лежат воспалительные и некротические процессы [94, 95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4).

Острое отторжение трансплантированной печени

В соответствии с принятой международной классификацией Banff-95 [96], острое отторжение печени определяется как «воспаление аллотрансплантата, вызванное генетическими различиями между донором и реципиентом, при котором прежде всего повреждаются междольковые желчные протоки и эндотелий портальных вен и печеночных венул, иногда печеночной артерии и ее ветвей». Экспертная группа Banff-95 не советует для острого отторжения трансплантированной печени употреблять такие синонимы, встречающиеся в литературе, как: ранее отторжение, клеточное отторжение, недуктопеническое отторжение, отторжение без потери протоков, обратимое отторжение. В соответствии с критериями Banff-95 существует качественная и полуколичественная оценка степени острого отторжения.

Качественная оценка острого отторжения основана на степени и распространенности воспалительного процесса в портальных трактах (Таблица 4).

Таблица 4. Качественная оценка острого отторжения аллотрансплантированной печени

Степень отторжения	Критерии
Неопределенная	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах незначительный для постановки диагноза острого отторжения
I степень (легкая)	Умеренная инфильтрация не всех триад, не выходящая за пределы портальных трактов
II степень (умеренная)	Умеренная инфильтрация большинства или всех портальных треугольников
III степень (тяжелая).	Воспаление как при средней степени с переходом его на перипортальную зону. От средней до тяжелой перивенулярной воспалительной инфильтрации, которая распространяется на паренхиму печени с развитием перивенулярного некроза гепатоцитов

Полуколичественная оценка степени острого отторжения осуществляется на основании так называемого индекса активности острого отторжения (RAI). Индекс получают путем сложения степеней воспаления трех структур биоптата: портальных трактов, желчных протоков и вен ($RAI = \text{степень воспаления портальных трактов} + \text{степень воспаления желчных протоков} + \text{степень воспаления вен}$) (Таблицы 5 – 7).

Таблица 5. Показатель активности острого отторжения по степени портального воспаления

Критерии	Баллы
Портальные тракты без инфильтрации лейкоцитами	0
Инфильтрация, главным образом, лимфоцитами меньшей части триад	1
Экспансия воспаления на большинство или все тракты, инфильтрат состоит из лимфоцитов, лимфобластов, нейтрофилов и эозинофилов	2
Экспансия воспаления не только на большинство или все тракты, но и на перипортальную паренхиму, в инфильтрате большое количество лимфобластов и эозинофилов	3

Таблица 6. Показатель активности острого отторжения по степени воспалительного повреждения желчных протоков

Критерии	Баллы
Желчные протоки не изменены	0
Меньшая часть желчных протоков инфильтрирована мононуклеарами, имеются только 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 плеоморфизма, нарушения полярности и вакуолизации цитоплазмы	2
Как при 2-ой степени, но в большинстве или во всех желчных протоках, а также повреждение их просветов	3

Таблица 7. Показатель активности острого отторжения по степени воспаления вен

Критерии	Баллы
Вены не изменены	0
Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами части портальных и/или центральных вен	1
Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами большинства или всех портальных и/или центральных вен	2
Как при 2-ой степени, но воспаление распространяется на перивенулярные зоны паренхимы с развитием некроза гепатоцитов	3

От величины индекса активности зависит степень острого отторжения: RAI 0-2 – отторжение отсутствует; RAI 3- неопределенная степень острого отторжения; RAI 4-5 –

легкая степень острого отторжения; RAI 6-7 – умеренная степень острого отторжения; RAI 8-9 – тяжелая степень острого отторжения.

Хроническое отторжение аллотрансплантированной печени

Хроническое отторжение аллотрансплантированной печени характеризуется необратимой потерей желчных протоков и мелких артерий, а также облитерирующей артериопатией. Это ведет к гепатоцеллюлярному холестазу, дистрофии и некрозу гепатоцитов, центрилобулярной атрофии. Характерным признаком является наличие склероза и гиалиноза стенки артерий. В сохранившихся желчных протоках может быть незначительная моноклеарная инфильтрация эпителия, нарушение базальной мембраны и пролиферация соединительной ткани. В соответствии с критериями Banff-95 различают раннее и позднее хроническое отторжение. Раннее хроническое отторжение обратимо и излечивается иммунодепрессантами. При позднем хроническом отторжении имеются тяжелые структурные изменения мелких желчных протоков, микроциркуляторных путей, а также крупных артерий и крупных желчных протоков [97] (Таблицы 8 – 10).

Таблица 8. Структурные изменения желчных протоков при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Мелкие желчные протоки (<60 мкм)	Дегенеративные изменения большинства протоков: эозинофилия цитоплазмы, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромазия ядер, различия в размерах ядер, протоки только частично выстланы эпителиоцитами	Потеря желчных протоков в 50% или более портальных трактов. Дегенеративные изменения в сохранившихся желчных протоках.

Таблица 9. Структурные изменения микроциркуляторных путей при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Терминальные печеночные венулы и зона 3 печеночных долек	Воспалительная инфильтрация интимы и просветов. Некроз и воспаление в 3 зоне ацинусов. Легкий перивенулярный фиброз	Очаговая облитерация, различная степень воспаления, тяжелый мостовидный некроз
Печеночные артерии портальных трактов	Потеря < 25%портальных трактов	Потеря > 25%портальных трактов
Другое	Транзиторный гепатит с очаговым некрозом гепатоцитов	Аккумуляция в синусоидах пенистых клеток, холестаз

Таблица 10. Структурные изменения крупных ветвей печеночной артерии и крупных желчных протоков при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Большие внепеченочные ветви печеночной артерии	Воспалительная инфильтрация интимы, очаговое формирование пенных клеток без изменения просвета артерии	Уменьшение просвета артерии из-за субэндотелиальной пролиферации соединительной ткани и образования пенных клеток
Большие внепеченочные желчные протоки	Воспалительные повреждения и образование пенных клеток	Фиброз стенок

- Рекомендуется внутривенное введение кортикостероидов системного действия (троекратное болюсное введение #метилпреднизолона** в дозе 10-20 мг/кг/сут) у реципиентов печени для лечения криза острого отторжения трансплантата (RAI 6 и более баллов) [178, 195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: Эффективность лечения оценивается по динамике лабораторных показателей [178].

- Рекомендуется усиление иммунодепрессивной терапии (повышение дозы #такролимуса** 0,1–0,15 мг/кг/сут перорально два раза в день либо #циклоsporина** 2 мг/кг/сут перорально два раза в день, дозировка корректируется в зависимости от минимальной концентрации в крови, добавление #микофенолата мофетил** либо #микофеноловой кислоты** по 1000–3000 мг внутрь/360–720 мг внутрь в разделенных дозах, принимать два раза в день и смена #циклоsporина** на #такролимус**) у взрослых реципиентов печени для лечения эпизода острого отторжения (RAI 3-5 баллов) [178, 195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- Рекомендуется применение иммуноглобулина анти timоцитарного** у взрослых реципиентов печени для лечения стероидрезистентного криза острого отторжения [2, 92, 195]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: 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 кортикостероидами системного действия до трансплантации.

Профилактика инфекции при трансплантации печени

- Изоляция пациента рекомендуется 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 [98]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Профилактика инфекции

Профилактика инфекции после трансплантации печени может проводиться в двух режимах [98]:

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 эритроцитарной массы);

✓ билиарные, септические осложнения, артериальный тромбоз.

Профилактика системной бактериемии

- Рекомендуется введение реципиенту печени антибиотикопрофилактики в операционной перед кожным разрезом и в отделении реанимации с целью профилактики инфекционных осложнений [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

3.3.14 Диагностика и лечение инфекции после трансплантации печени

Пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, рекомендовано назначать антибиотикопрофилактику при проведении любых инвазивных вмешательств с целью профилактики инфекционных осложнений [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

***Комментарий:** Даже «банальные» инфекции опасны для иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации и занимают значительную долю в структуре трети смертности [98,100]. Бактериальные инфекции развиваются у трети реципиентов. Факторами риска развития инфекционных осложнений являются: анастомоз по Ру, ЦМВ-инфекция донора, продолжительность операции, наличие билиарного стеноза. Значительно увеличивается риск развития оппортунистической инфекции при дисфункции трансплантата.*

Эмпирическая антибактериальная терапия

- Рекомендуется проведение антибиотикотерапии противомикробными препаратами системного действия у реципиентов печени при наличии признаков инфекционно-воспалительного процесса с целью воздействия на бактериальную инфекцию [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Рекомендуется назначение терапии ганцикловиром** в дозе 5 мг/кг в течение 1 часа через каждые 12 часов (10 мг/кг/сутки) в течение 14-21 дня у взрослых и детей

старше 12 лет после трансплантации печени для лечения ЦМВ-инфекции и ЦМВ-болезни [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Перед переходом на #валганцикловир** per os необходимо проверить вирусологический ответ (ПЦР), в случае его отсутствия лечение необходимо продолжить до наступления авиремии [202, 203].

- Рекомендуется продолжение терапии валганцикловиром** в течение 2 -3 месяцев у взрослых и детей старше 16 лет после трансплантации печени для лечения и профилактики ЦМВ-инфекции при отсутствии нежелательных явлений[2, 195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Суточные дозы для ганцикловира** и валганцикловира** рассчитываются по СКФ. ЦМВ-инфекция достаточно распространена среди реципиентов солидных органов. 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. 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 ЦМВ-инфекции остается.

Лечение вирусных гепатитов, ассоциированных с циррозом печени и рецидива вирусных гепатитов после трансплантации печени

Вирусный гепатит С

- Рецидив HCV после трансплантации печени является универсальным у пациентов с обнаруживаемой РНК HCV во время операции [101]. Реципиентам печени рекомендуется проведение противовирусной терапии до трансплантации печени с целью предотвращения рецидива заболевания после операции [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарий: Кроме того, достижение авиремии у некоторых пациентов сопровождается стабилизацией и улучшением функции печени (рекомпенсация) и, как следствие, улучшением состояния пациента вплоть до выведения из листа ожидания на неопределенное время [103, 104].

- Пациентам с декомпенсированным циррозом печени, имеющим $\geq 18-20$ баллов по шкале MELD, показано проведение трансплантации печени и лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

- Проведение противовирусной терапии рекомендовано всем пациентам с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени с целью элиминации HCV. [104 - 108, 110, 111, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1)

Комментарий: Возврат HCV после трансплантации значительно снижает выживаемость реципиентов печени, являясь ведущей причиной летальности в этой когорте пациентов [106]. Эффективная противовирусная терапия позволяет улучшить исходы трансплантации у реципиентов печени с рецидивом HCV [107 - 109]. Рецидив HCV-инфекции является неблагоприятным фактором, снижающим выживаемость трансплантатов, в среднем на 30% по сравнению с другими заболеваниями, приводящими к трансплантации печени. В течение первых 5 лет после операции примерно у трети пациентов с рецидивом HCV-инфекции формируется цирроз трансплантата, у половины реципиентов - в течение первых 10 лет [110]. Эффективная противовирусная терапия повышает выживаемость после трансплантации печени [111, 112, 113, 127, 131, 132, 192, 193, 194].

- При развитии фиброзирующего холестатического гепатита на фоне рецидива HCV-инфекции или при признаках быстрого прогрессирования заболевания трансплантата (в т.ч. нарастание портальной гипертензии) у реципиентов печени рекомендуется незамедлительно начинать противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия, как только это клинически возможно (после оценки

лекарственных взаимодействий и переносимости). Указанные клинические сценарии соответствуют тяжелому/агрессивному течению рецидива HCV и ассоциированы с высоким риском быстрой прогрессии фиброза/дисфункции трансплантата, поэтому отсрочка терапии нежелательна. [114, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

- Применение пэгинтерферона альфа 2b** в сочетании с рибавирином** не рекомендовано для лечения рецидива HCV-инфекции у реципиентов печени [117 - 123].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств -1)

*Комментарий: эффективность стандартной терапии (включающей препараты пэгинтерферона альфа 2b** в сочетании с рибавирином**) после трансплантации печени низка (устойчивый вирусологический ответ достигают не более 30–40 % реципиентов), она сопровождается плохой переносимостью лечения и повышенным риском отторжения трансплантата [117 - 123].*

При проведении противовирусной терапии рекомендовано руководствоваться действующими клиническими рекомендациями (Хронический вирусный гепатит С).

Вирусный гепатит В

- Рекомендуется проведение противовирусной профилактики и/или терапии всем потенциальным реципиентам до и после трансплантации печени для достижения авиремии и снижения риска рецидива вирусного гепатита в трансплантате [5, 201].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

При проведении противовирусной терапии рекомендовано руководствоваться действующими клиническими рекомендациями (Хронический вирусный гепатит В).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Поддерживающая иммуносупрессия после трансплантации печени

- Рекомендуется целевая концентрация #такролимуса** в крови при поддерживающей монотерапии в сроки более 6 мес. 5–7 нг/мл, при сочетании с микофенолата мофетилем** (#микофеноловая кислота**) и/или #преднизолоном**/метилпреднизолоном** — 4–6 нг/мл, при сочетании с #эверолимусом** — 3–5 нг/мл у реципиентов печени с целью профилактики отторжения трансплантата [92]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В настоящее время большинство пациентов через год после трансплантации [92] (более 60%) получают монотерапию #такролимусом ** (капсулы), #такролимусом** (капсулы пролонгированного действия), 20% — комбинацию #такролимуса** (капсулы), #такролимуса** (капсулы пролонгированного действия) с микофенолата мофетилем** (#микофеноловая кислота**), остальные — комбинацию #такролимуса** (капсулы), #такролимуса** (капсулы пролонгированного действия)/#циклоспорина** с микофенолата мофетилем** (#микофеноловая кислота**) и/или кортикостероидами системного действия, менее 10% — #такролимус** (капсулы), #такролимус** (капсулы пролонгированного действия) и #метилпреднизолон**, 5% — #эверолимус**.

- Рекомендуется целевая концентрация #циклоспорина** в крови при поддерживающей монотерапии в сроки более 6 мес. 100 - 125 нг/мл у реципиентов печени с целью профилактики отторжения трансплантата [92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Через 6 мес. для предотвращения отторжения и минимизации токсических эффектов может быть достаточным поддержание минимальных уровней #циклоспорина** в пределе от 100 до 125 нг/мл.

Использование микофенолата мофетила** (#микофеноловая кислота**) дает возможность корректировать иммуносупрессивную терапию у конкретного больного в зависимости от ситуации. Например, микофенолата мофетил** (#микофеноловая кислота**) могут быть добавлены при развитии острого или рефрактерного отторжения, при необходимости быстро снизить дозу кортикостероидов системного действия или поддерживать низкую концентрацию ингибиторов кальциневрина в случае их выраженного нефротоксического эффекта.

#Эверолимус** ингибирует рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает его применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний в комбинации с #такролимусом**, а также для уменьшения нефротоксичности последнего. Основные ограничения к применению данного препарата в ранние сроки после трансплантации печени включают нарушение заживления раны и развитие артериального тромбоза, следует вводить в схему иммуносупрессивной терапии не ранее 2-го месяца после трансплантации.

4.2 Иммуносупрессивная терапия у реципиентов печени и функция почек

- Рекомендуется мониторинг функции почек у реципиентов печени, в состав иммуносупрессивной терапии которых входят ингибиторы кальциневрина, для снижения риска и профилактики нефротоксичности ингибиторов кальциневрина [145, 196].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Реципиенты печени имеют исходный и возрастающий со временем риск нарушения функции почек [145]. Эта проблема усугубляется расширением показаний к трансплантации у реципиентов с высоким индексом по шкале MELD.

- Рекомендуется редукция дозы ингибиторов кальциневрина у реципиентов печени для снижения нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина [145, 196].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется применение микофенолата мофетила** (#микофеноловая кислота**) или #эверолимуса** в сочетании со снижением дозы #циклоспорина** или

#такролимуса** с целью снижения нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина [145, 196].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

*Возможность снижения дозы ингибиторов кальциневрина и применения микофенолата мофетил** (#микофеноловая кислота**) для улучшения почечной функции была изучена во многих крупных исследованиях. Было установлено, что применение микофенолата мофетил** (#микофеноловая кислота**) 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 микофенолата мофетилом** (#микофеноловой кислотой**). 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 #эверолимус** с микофенолата мофетилом** (#микофеноловой кислотой**) 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.*

4.3 Минимизация назначения кортикостероидов системного действия при трансплантации печени

- Рекомендована минимизация применения кортикостероидов системного действия у реципиентов печени для снижения побочных и неблагоприятных эффектов кортикостероидов системного действия [27, 125, 126].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

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

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

Необходимость возобновления терапии кортикостероидами системного действия может возникнуть у пациентов с внепеченочными проявлениями болезни печени, аутоиммунными заболеваниями и нарушением функции почек.

- Рекомендуется применение индивидуального клинического подхода и индивидуальной схемы иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени для минимизации побочных эффектов иммуносупрессии и профилактики усугубления сопутствующих заболеваний и состояний [27, 92, 125].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: тем не менее для всех пациентов одинаково справедливы следующие правила:

Иммуносупрессивная терапия, даже минимальная, чрезвычайно важна [27].

Токсичность, вне зависимости от ее типа (нефро- и нейро- и др.), указывает на избыточность иммуносупрессивной терапии [27].

При многокомпонентном протоколе нельзя менять дозы двух иммунодепрессантов одновременно [27].

Лечение различных осложнений супрессии (артериальной гипертензии, гиперурикемии, гиперхолестеринемии и т.д.) нужно начинать с уменьшения

иммуносупрессивной терапии, а не с назначения дополнительных препаратов. Необходимо избегать назначения большого числа дополнительных препаратов, поскольку полипрагмазия уменьшает комплаентность пациента по отношению к иммуносупрессивной терапии.

Каждое значительное изменение иммуносупрессивной терапии должно быть согласовано с центром трансплантации [27].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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 гепатоцеллюлярной карциномы или аутоиммунного заболевания печени.

С течением времени риск отторжения трансплантата уменьшается. Уже к 90 дню после ОТП потребность в иммуносупрессии существенно снижается. Однако, **риск отторжения сохраняется на любом сроке после трансплантации**, в связи с чем большинство реципиентов принимает иммунодепрессанты постоянно, что связано с известными негативными последствиями, такими как увеличение риска бактериальной, вирусной и грибковой инфекции; метаболические нарушения, новообразования, в том числе посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [146]. Развивающаяся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и подагра зачастую требуют приема дополнительной терапии [147]. Ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность.

5.1 Иммуносупрессивная терапия

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта (врача-педиатра для пациентов детского возраста), имеющих опыт в проведении иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени, не реже 1 раза в 6 месяцев для своевременной коррекции отклонений, минимизации и персонализированной адаптации режима иммуносупрессии [27,195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Не существует одного универсального протокола иммуносупрессии для всех пациентов. Выбор иммунодепрессанта проводится с учетом многочисленных факторов, таких как:

✓ влияние иммунодепрессанта на течение и возврат основного заболевания: злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания, сопутствующие заболевания;

✓ побочные эффекты иммунодепрессантов (в частности, ингибиторы кальциневрина обладают нефротоксическим эффектом);

✓ возможность беременности: микофенолата мофетил** (#микофеноловая кислота**) и иммунодепрессивные средства со способностью ингибирования протеинкиназ, например, #эверолимус**, являются потенциальными тератогенами;

✓ анамнез тяжелого или рецидивирующего отторжения;

✓ предыдущий опыт приема различных иммунодепрессантов;

✓ инфекционный анамнез.

5.2 Позднее отторжение

• Рекомендуется выполнение биопсии печени под контролем ультразвукового исследования реципиенту печени для установления точного диагноза до начала лечения [27, 195].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: 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.

5.3 Сопутствующие заболевания после трансплантации печени

- Рекомендуется избегать пребывания на солнце и экспозиции ультрафиолетового излучения без использования защитных средств реципиентам печени для профилактики онкологических заболеваний кожи [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется избегать посещения людных мест и контактов с людьми с признаками ОРВИ реципиентам печени в период наиболее высокого уровня иммунодепрессантов для профилактики развития респираторных инфекций, передающихся воздушно-капельным путем [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется избегать контактов с бродячими животными и иметь настороженность при контакте с домашними животными, а также применять репелленты для защиты от насекомых реципиентам печени для профилактики трансмиссивных и зоонозных заболеваний, передающихся от насекомых и животных [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется разъяснить необходимость контрацепции и проводить консультации по поводу возможной беременности реципиентам печени женского пола для профилактики тератогенного действия иммунодепрессантов на плод и изменения режима иммуносупрессивной терапии при планировании беременности [27, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

5.4 Заболевания почек

- Рекомендуется проведение постоянного мониторинга почечной функции и протеинурии у реципиентов печени для своевременной коррекции факторов риска и профилактике нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: 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 обычной 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.

- Рекомендуется снижение концентрации либо полная отмена ингибиторов кальциневрина у реципиентов печени с выявленной ХБП через несколько месяцев или лет после трансплантации для профилактики усугубления повреждения почек и прогрессирования ХБП [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В основе лечения ХБП в общей популяции лежит тщательный контроль артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Эти же меры должны быть эффективны для реципиентов печени.

5.5 Артериальная гипертензия

- Рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ренина у реципиентов печени для проведения антигипертензивной терапии [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Артериальная гипертензия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП у реципиентов печени так же, как и в общей популяции [148]. Целевой уровень артериального давления – 130/80 мм рт. ст. В целом коррекция

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

5.6 Гиперлипидемия

- Рекомендуется назначение терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы С10АА при недостаточном эффекте модификации образа жизни и соблюдении диеты у реципиентов печени для профилактики развития и усугубления дислипидемии и ее неблагоприятных последствий [27, 196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Дислипидемия, развивающаяся у 70% реципиентов печени, является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

5.7 Онкологические заболевания

- Рекомендуется проведение колоноскопии каждые 1-2 года у реципиентов печени с первичным склерозирующим холангитом для профилактики развития колоректального рака и мониторинга развития неоплазии либо дисплазии [27, 198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Частота возникновения рака *de novo* у реципиентов печени выше, чем в общей популяции [8]. Кумулятивная частота составляет 3-5% к трем годам и 11-20% к десяти годам после ОТП. Реципиентам печени следует минимизировать факторы риска онкологических заболеваний: исключить инсоляцию, курение, а также проходить стандартный скрининг наиболее распространенных новообразований чаще, чем представителям общей популяции.

5.8 Иммуносупрессивная терапия и беременность

- Рекомендуется проведение коррекции иммуносупрессивной терапии, планирование и ведение беременности под руководством специалистов центров трансплантации у реципиентов печени женского пола репродуктивного возраста для безопасного для матери и ребенка ведения беременности [27, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: 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 необходимо соблюдение условий:

- ✓ как минимум год после ОТП стабильная функция трансплантата;
- ✓ контроль сопутствующих заболеваний (диабет, артериальная гипертензия и др.);
- ✓ низкий поддерживающий уровень иммуносупрессии [27].

- Рекомендуется применение #такролимуса** (капсулы), #такролимуса** (капсулы пролонгированного действия (концентрацию такролимуса в плазме крови следует поддерживать на уровне 6-10 нг/мл в течение первого месяца, а затем на уровне 4-8 нг/мл), #циклоспорина** 5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови и/или #метилпреднизолона** (#преднизолона**) пероральный прием в дозе 40-50 мг в день с постепенным снижением дозы до достижения минимальной поддерживающей дозы во время планирования беременности и беременности у реципиентов печени с целью профилактики отторжения трансплантата [27, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Перед планированием беременности следует пересмотреть режим иммуносупрессивной терапии. Все иммунодепрессанты проникают через плаценту, но наибольшим тератогенным эффектом обладают #сиролимус**, #эверолимус** и #микофеноловая кислота**, особенно при приеме на ранних сроках беременности. Наиболее безопасным считается #такролимус** (капсулы), #такролимус** (капсулы пролонгированного действия [27].

5.9 Инфекционные заболевания

- Рекомендуется проведение вакцинации (за исключением живых вакцин) реципиентов печени в качестве профилактики инфекционных заболеваний [27, 199].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарий: 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).*

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (экстренные):

- Дисфункция трансплантированной печени, угрожающая потере трансплантата;
- Острая печеночная недостаточность;
- Наличие трансплантата, полученного от посмертного донора (вызов из листа ожидания).

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (плановые):

- Тяжелая дисфункция трансплантата;
- Подготовка к трансплантации печени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Нормализация или стабилизация основных лабораторных и клинических показателей.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи реципиентам трансплантированной печени представлены в таблице 14.

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный потенциального реципиента печени	Да/нет
2	Выполнено определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) потенциальному реципиенту перед трансплантацией печени, проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора	Да/нет
3	Выполнено определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) и вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) и Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus)); определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови, определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови потенциальным реципиентам печени.	Да/нет
4	Выполнено определение уровня концентрации иммунодепрессантов (#такролимуса**/ #циклоспорина** в зависимости от используемых препаратов) в крови не реже 2 раз в неделю в течение трех недель после трансплантации	Да/нет

5	Выполнено исследование общего (клинического) анализа крови с лейкоцитарной формулой, анализа крови биохимического общетерапевтического, оценка коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) не менее 3 раз в течение первой недели после трансплантации и не менее двух в течение последующей недели.	Да/нет
6	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка, прокальцитонина (или пресепсина) у пациентов с лихорадкой выше 38С или гипотермией ниже 36С	Да/нет
7	Проведен анализ кислотно-щелочного, электролитного и газового состава крови, а также определение уровня лактатемии не менее двух раз в течение первых послеоперационных суток	Да/нет
8	В течение первой недели после трансплантации не менее двух раз выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет

Список литературы

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2025;27(3):8-32.
2. Трансплантология: руководство для врачей / Под ред В. И. Шумакова. – М: Медицинское информационное агенство, 2006. – 544 с. – ISBN 5-89481-453-7.
3. **Bussutil, R. W.** Transplantation of the Liver: Third Edition / R. W. Bussutil, G. K. Klintmalm. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. – 1485 p. – ISBN 9781455702688.
4. Шифф, Ю. Мэддрей Болезни печени по Шиффу: Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени/ Ю. Р. Шифф, М. Ф. Коррел, У. С. Мэддрей; Пер. В. Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
5. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis / R. Loomba, A. K. Rowley, R. Wesley [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Vol. 6, № 6 – P. 696–700.

6. Do Patients with Autoimmune Conditions Have Less Access to Liver Transplantation despite Superior Outcomes? / S. S. Keeling, M. F. McDonald, A. Anand [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, № 7. – № 1159.
7. **Lucey, M. R.** Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease / M. R. Lucey // *Liver transplantation*. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 751–759.
8. **Ahmad, J.** Hepatology and transplant hepatology – New York: Springer, 2011. – 427 p.
9. **Готье, С. В.** Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. XXII, № 2. – С. 8–34.
10. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients / G. Fattovich, G. Giustina, F. Degos [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 463–472.
11. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study / K. M. Fleming, G. P. Aithal, T. R. Card, J. West // *Liver International*. – 2012. – Vol. 32. – P. 79–84.
12. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis / A. Zipprich, G. Garcia-Tsao, S. Rogowski [et al.] // *Liver International*. – 2012. – Vol. 32. – P. 1407–1414.
13. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation / P. Martin, A. DiMartini, S. Feng [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 1144–1165.
14. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation / W. R. Yates, M. Martin, D. LaBrecque [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1998. – Vol. 22. – P. 513–517.
15. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis / Ph. Mathurin, Ch. Moreno, D. Samuel [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365, № 19. – P. 1790–1800.
16. **Pavel, M.-C.** Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions / M.-C. Pavel, J. Fuster // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24, № 32. – P. 3626–3636.

17. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – Vol. 334, № 11. – P. 693–699.
18. Milan Criteria and UCSF Criteria: A Preliminary Comparative Study of Liver Transplantation Outcomes in the United States / S. S. Patel, A. K. Arrington, Sh. McKenzie [et al.] // *International Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 2. – № 253517.
19. **Hoti, E.** Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers / E. Hoti, R. Adam // *Transplant International*. – 2008. – Vol. 21. – P. 1107–1117.
20. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review / D. Moris, D. I. Tsilimigras, J. Chakedis [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 116, № 3. – P. 288–297.
21. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution / A. Andres, G. Oldani, Th. Berney [et al.] // *Translational gastroenterology and hepatology*. – 2018. – № 3. – P. 74.
22. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases / A. Gorgen, H. Muaddi, W. Zhang [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – № 9531925.
23. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer / M. Hagness, A. Foss, P.-D. Line [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2013. – Vol. 257. – P. 800–806.
24. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, № 2. – P. 433–485.
25. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma / J. Bridgewater, P. R. Galle, Sh. A. Khan [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 1268–1289.
26. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers / S. D. Murad, W. R. Kim, D. M. Harnois [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, № 1. – P. 88–98.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024 Dec;81(6):1040-1086. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.032. Epub 2024 Oct 31. PMID: 39487043.
28. Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. Факторы риска при трансплантации печени от посмертного донора: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(4):7-14.

29. Инфекционные и септические осложнения трансплантации печени: методические рекомендации / составители: М.С. Новрузбеков, Б.И. Яремин, В.В. Кулабухов, [и др.]. – М.: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2025. – 72 с.
30. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review / K. I. Rodríguez-Castro, R. J. Porte, E. Nadal [et al.] // Transplantation. – 2012. – Vol. 94, № 11. – P. 1145–1153.
31. Role of HLA typing and chimerism analysis in post-liver transplantation GVHD in pediatrics: A systematic review / S. Ghandorah, B. Alsawaf, W. Alrefai [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2022. – Vol. 26, № 8. – e14381.
32. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of liver transplantation: a meta-analysis / X. Lan, M.-M. Zhang, C.-L. Pu [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, № 27. – P. 3457–3464.
33. Direct Bilirubin Is More Valuable than Total Bilirubin for Predicting Prognosis in Patients with Liver Cirrhosis / H. A. Lee, J. Y. Jung, Y. S. Lee [et al.] // Gut and Liver. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 599–605.
34. **Moller, S.** Cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, J. H. Henriksen // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 179–190.
35. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registrybased matched case-control study / J. An, J. H. Shim, S.-O. Kim [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 130, № 16. – P. 1353–1362.
36. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease / W. Bernal, R. Martin-Mateos, M. Lipcsey [et al.] // Liver transplantation. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 54–62.
37. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study / C. Wray, J. C. Scovotti, J. Tobis [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 184–191.
38. **Umeda, N.** Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / N. Umeda, P. S. Kamath // Hepatology Research. – 2009. – Vol. 39, № 10. – P. 1020–1022.
39. **Koch, D. G.** Hepatopulmonary syndrome / D. G. Koch, M. B. Fallon // Current Opinion in Gastroenterology. – 2014. – Vol. 30. – P. 260–264.
40. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation / M. R. Arguedas, G. A. Abrams, M. J. Krowka, M. B. Fallon // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 192–197.

41. **Pastor, C. M.** Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation / C. M. Pastor, E. Schiffer // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – Vol. 4, № 11. – P. 614–621.
42. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation / M. Ashfaq, S. Chinnakotla, L. Rogers [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 1258–1264.
43. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups / K. L. Swanson, R. H. Wiesner, S. L. Nyberg [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 2445–2453.
44. **Hoeper, M. M.** Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome / M. M. Hoeper, M. J. Krowka, Ch. P. Strassburg // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1461–1468.
45. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol / O. K. Fix, N. M. Bass, T. De Marco, R. B. Merriman // *Liver transplantation*. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 875–885.
46. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis / G. Fede, G. D'Amico, V. Arvaniti [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 810–818.
47. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis / F. Wong, M. K. Nadim, J. A. Kellum [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 702–709.
48. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis / C. Francoz, D. Glotz, R. Moreau, F. Durand // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 605–613.
49. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK) / J. D. Eason, T. A. Gonwa, C. L. Davis [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 2243–2251.
50. Objective radiologic assessment of body composition in patients with endstage liver disease: going beyond the BMI / R. J. Cruz Jr, M. A. Dew, L. Myaskovsky [et al.] // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 95, № 4. – P. 617–622.
51. Liver transplantation at the extremes of the body mass index / A. A. S Dick, A. L. Spitzer, C. F. Seifert [et al.] // *Liver transplantation*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 968–977.
52. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography / F. Durand, S. Buyse, C. Francoz [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 6. – P. 1151–1157.

53. **Nair, S.** Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States / S. Nair, S. Verma, P. J. Thuluvath // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, № 1. – P. 105-109.
54. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation / C. Wibaux, I. Legroux-Gerot, S. Dharancy [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2011. – Vol. 78, № 4. – P. 387-391.
55. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation / A. A. Vargas 1, J. M. P. Acevedo, I. G. Domingo [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 1496-1498.
56. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation / J. G. O'Leary, A. J. Demetris, L. S. Friedman [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 779-787.
57. Severe sepsis in cirrhosis / Th. Gustot, F. Durand, D. Lebrech, J.-L. Vincent, R. Moreau // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, № 6. – P. 2022-2033.
58. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference / S. Fagiuoli, A. Colli, R. Bruno [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 1075-1089.
59. **Cheruvattath, R.** Infections in Patients With End-stage Liver Disease / R. Cheruvattath, V. Balan // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 41, № 4. – P. 403-411.
60. **Tandon, P.** Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon, G. Garcia-Tsao // *Seminars in Liver Disease*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 26-42.
61. **Caly, W. R.** A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis / W. R. Caly, E. Strauss // *Journal of Hepatology*. – 1993. – Vol. 18, № 3. – P. 353-358.
62. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia / M. Falguera, J. Trujillano, S. Caro [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 409-416.
63. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention / M. S. Niederman, L. A. Mandell, A. Anzueto [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1730-1754.
64. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study / Ph. Lenz, B. Conrad, T. Kucharzik [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 480-487.

65. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis / H. Kulaksiz, G. Rudolph, P. Kloeters-Plachky [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol. 45, № 5. – P. 711–716.
66. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation / S. A. Fischer, R. K. Avery, AST Infectious Disease Community of Practice // *American Journal of Transplantation*. – 2009. – Vol. 9, Suppl. 4. – P. S7–S18.
67. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? / D. Samuel, R. Weber, P. Stock [et al.] // *J Hepatol*. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 697–707.
68. **Francoz, C.** Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation / C. Francoz, D. Valla, F. Durand // *J Hepatol*. – 2012. – Vol. 57, № 1. – P. 203–212.
69. [18F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma / Y. Asman, A. R. Evenson, E. Even-Sapir, O. Shibolet // *Liver transplantation*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 572–580.
70. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers / R. Wiesner, E. Edwards, R. Freeman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 91–96.
71. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Malinchoc, P. S. Kamath, F. D. Gordon [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 864–871.
72. The survival benefit of liver transplantation / R. M. Merion, D. E. Schaubel, D. M. Dykstra [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 307–313.
73. MELD and prediction of post-liver transplantation survival / Sh. Habib, B. Berk, Ch.-Ch. H. Chang [et al.] // *Liver transplantation*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 440–447.
74. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula / R. B. Freeman Jr, R. G. Gish, A. Harper [et al.] // *Liver transplantation*. – 2006. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. S128–S136.
75. **Goldberg, D. S.** Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions / D. S. Goldberg, K. M. Olthoff // *Current transplantation reports*. – 2014. – Vol. 1, № 4. – P. 232–237.
76. **Song, G. W.** Living donor liver transplantation / G.-W. Song, S.-G. Lee // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2014. – Vol. 19. – P. 217–222.

77. Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades / W. Karnsakul, P. Intihar, R. Konewko [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2012. – Vol. 16. – P. 486–495.
78. Living donor liver transplantation. Interventional procedure guidance 194.2011 / National Institute for Health and Clinical Excellence. – 2006. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG194/Guidance/pdf>
79. ABO incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience / Th. Gelas, P. J. McKiernan, D. A. Kelly [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2011. – Vol. 15. – P. 706–711.
80. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / J. Wu, S. Ye, X. Xu [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 1. – e16521.
81. Safety of blood group A2-to-O liver transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing database / M. D. Kluger, J. V. Guarrera, S. K. Olsen [et al.] // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94, № 5. – P. 526–531.
82. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor / J. M. Kim, Ch. H. D. Kwon, J.-W. Joh [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 59. – P. 1215–1222.
83. Protocols and guidelines for children undergoing deceased donor liver transplantation in the UK. Liver Advisory Group / NHSBT. – 2010.
84. Living related donor liver transplantation in children / A. C. A. Tannuri, N. E. M. Gibelli, L. R. S. Ricardi [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 161–164.
85. Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center / M. Ueda, F. Oike, Y. Ogura [et al.] // *Liver transplantation*. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1326–1336.
86. Living donor liver transplantation / British Transplantation Society United Kingdom Guidelines. – 2015.
87. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. Third edition / British Transplantation Society Guidelines. – 2015.
88. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study / J. P. Ong, G. Oehler, Ch. Krüger-Jansen [et al.] // *Clinical Drug Investigation*. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 213–220.

89. **Цирульникова, И. Е.** Трансплантация печени детям от АВО-несовместимых доноров / Цирульникова Ирина Евгеньевна ; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. – Москва, 2014. – 147 с.
90. Патент № 2582943 Российская Федерация, МПК G01N 33/48(2006.01). Способ десенсибилизации реципиента при АВО-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста : № 2014152866/15 : заявл. 25.12.2014 : опубл. 27.04.2016 / Цирульникова О. М., Шевченко О. П., Цирульникова И. Е., Ахаладзе Д. Г., Силина О. В., Джанбеков Т. А., Порунова А. К., Морозова В. В., Готье С. В. ; заявитель ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. – 10 с.
91. Патент № 2580640 Российская Федерация, МПК G01N 33/48(2006.01). Способ профилактики гуморального отторжения при АВО-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста : № 2014152864/15 : заявл. 25.12.2014 : опубл. 10.04.2016 / Цирульникова О. М., Шевченко О. П., Цирульникова И. Е., Ахаладзе Д. Г., Силина О. В., Джанбеков Т. А., Порунова А. К., Морозова В. В., Готье С. В. ; заявитель ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. – 8 с.
92. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. – 382 с.
93. **Killenberg, P. G.** Medical care of the transplant patient. Tonal Pre-, Intra- and Post- Operative Management / P. G. Killenberg, P.-A. Clavien. – India: Blackwell Publishing, 2006. – 597 p.
94. Диагностика острого отторжения аллотрансплантированной печени по схеме БАНФФ-1995. Методические рекомендации / И. М. Ильинский, Н. П. Можейко, Л. В. Шкалова [и др.]. – Москва, 2010. – 24 с.
95. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени / Л. В. Шкалова, Н. П. Можейко, И. М. Ильинский [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 15–19.
96. International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection // Hepatology. – 1995. – Vol. 22, № 2. – P. 648–654.
97. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for

histopathological staging / K. Blakolmer, A. Jain, K. Ruppert [et al.] // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 69. – P. 2330–2336.

98. Инфекции в трансплантологии / под ред. С. В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2010. – 384 с.

99. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis / L. H. Katz, M. Paul, D. G. Guy, R. Tur-Kaspa // *Transplant Infectious Disease*. – 2010. – Vol. 12, № 4 – P. 292–308.

100. Teperman Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation / M. R. Lucey, N. Terrault, L. Ojo [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 3–26.

101. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation / R. J. Firpi, V. Clark, C. Soldevila-Pico [et al.] // *Liver transplantation*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1063–1071.

102. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation / J. M. Pascasio, C. Vinaixa, M. T. Ferrer [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 1168–1176.

103. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study / L. S. Belli, M. Berenguer, P. A. Cortesi [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 524 – 553.

104. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial / M. Manns, D. Samuel, E. J. Gane [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 685–697.

105. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list / J. Chhatwal, S. Samur, B. Kues [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 777–788.

106. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / L. M. Forman, J. D. Lewis, J. A. Berlin [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 889–896.

107. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome / N. Selzner, E. L. Renner, M. Selzner [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88, № 10. – P. 1214–1221.

108. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection / B. J. Veldt, J. J. Poterucha, K. D. S. Watt // American Journal of Transplantation. – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 2426–2433.
109. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study / J. A. Carrión, M. Navasa, M. García-Retortillo [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1746–1756.
110. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation / M. Berenguer, A. Palau, V. Aguilera [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 679–687.
111. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation / F. P. Picciotto, G. Tritto, A. G. Lanza [et al.] // Journal of Hepatology. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 459–465.
112. Treatment strategies for patients with decompensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus infection eligible for liver transplantation: real-life data from five German transplant centers / L. Sandmann, P. Dörge, A. Wranke [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 31, № 8. – P. 1049–1056.
113. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection / Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C [et al.] // The New England Journal of Medicine - 2015. - Vol. 373. P. 2599-2607.
114. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis / J. Liu, B. Ma, W. Cao [et al.] // Transplant Infectious Disease. 2019. – Vol. 21, № 2. – e13047.
115. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation / A. Blasco, X. Forns, J. A. Carrión [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43., № 3. – P. 492–499.
116. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C / U. P. Neumann, Th. Berg, M. Bahra [et al.] // Journal of Hepatology. – 2004. – Vol. 41, № 5. – P. 830–836.
117. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence / A. T. W. Song, R. Sobesky, C. Vinaixa [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 18. – P. 4547–4558.
118. **Terrault, N. A.** Hepatitis C therapy before and after liver transplantation / N. A. Terrault // Liver transplantation. – 2008. – Vol. 14. – P. 58–66.

119. Viral hepatitis in liver transplantation / G. Crespo, Z. Mariño, M. Navasa, X. Forns // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 6. – P. 1373–1383.
120. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C. S. Wang, H. H. Ko, E. M. Yoshida [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 1586–1599.
121. **Berenguer, M.** Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // *Journal of Hepatology*. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 274–287.
122. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation / L. Castells, V. Vargas, H. Allende [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 53–59.
123. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation / T. Zimmermann, W. O. Böcher, S. Biesterfeld [et al.] // *Transplant International*. – 2007. – Vol. 20, № 7. – P. 583–590.
124. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation / P. Y. Kwo, P. S. Mantry, E. Coakley [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 25. – P. 2375–2382.
125. Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1 генотипа после трансплантации / О. М. Цирульников, Д. В. Умрик, И. А. Милосердов [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX, № 4. – С. 21–27.
126. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial / Manns M, Samuel D, Gane EJ, [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 685–697.
127. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients / K. Agarwal, L. Castells, B. Müllhaupt [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 603–607.
128. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation / M. G. Cardona-Gonzalez, J. D. Goldman, L. Narayan [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2018. – Vol. 2, № 12. – P. 1446–1450.
129. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection / N. Reau, P. Y. Kwo, S. Rhee [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 4. – P. 1298–1307.

130. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience / Y. Ueda, T. Kobayashi, T. Ikegami [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 54, № 7. – P. 660–666.
131. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence / F. Poordad, E. R. Schiff, J. M. Vierling [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63, № 5. – P. 1493–5105.
132. Tania M Welzel, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1861-1870.
133. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 370–398.
134. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal / M. A. Manini, G. Whitehouse, M. Bruce [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 944–953.
135. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years / J. Fung, T. Wong, K. Chok [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 1036–1044.
136. Entecavir and other nucleos(t)ide analogs prophylaxis in hepatitis B virus-related liver transplantation: long-term efficacy and safety / S. K. Darweesh, A. A. Gad, K. Akroof, Z. A. ElLatif // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 31, № 5. – P. 607–612.
137. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B / J. Fung, S.-Ch. Chan, C. Cheung [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 6. – P. 942–948.
138. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B / R. Perrillo, M. Buti, F. Durand [et al.] // *Liver transplantation*. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 887–895.
139. **Terrault, N.** Prophylaxis in HBV-infected liver transplant patients: end of the HBIG era? / N. Terrault // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 6. – P. 949–951.

140. **Fox, A. N.** The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV / A. N. Fox, N. A. Terrault // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 1189–1197.
141. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis / P. Wang, N. i Tam, H. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – e104480.
142. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients / I. Fernández, C. Loinaz, O. Hernández [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 695–701.
143. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation / E. Cholongitas, T. Vasiliadis, N. Antoniadis [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 479–487.
144. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B / European Association For The Study Of The Liver // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 50, № 2. – P. 227–242.
145. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation / F. H. Saner, V. R. Cicinnati, G. Sotiropoulos, S. Beckebaum // *Liver International*. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 179–188.
146. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience / A. Jain, M. Nalesnik, J. Reyes [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2002. – Vol. 236, № 4. – P. 429–436.
147. Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial / A. Galiooto, A. Semplicini, G. Zanús [et al.] // *Liver transplantation*. – 2008. – Vol. 14, № 7. – P. 1020–1028.
148. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events / I. Laish, M. Braun, E. Mor [et al.] // *Liver transplantation*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 15–22.
149. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation / M. Berenguer, M. Prieto, J. M. Rayón [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 852–858.
150. **Fosby, B.** Melum Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / B. Fosby, T. H. Karlsen, E. Melum // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 1–15.

151. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil" / J. Dumortier, E. Giostra, S. Belbouab [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 105, № 3 – P. 613–620.
152. Long-term outcomes of ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation / M. Honda, Y. Sugawara, M. Kadohisa [et al.] // *Transplantation*. – 2018. – Vol. 102, № 10. – P. 702–1709.
153. Case-matched comparison of ABO-incompatible and ABO-compatible living donor liver transplantation / J. M. Kim, C. H. D. Kwon, J.-W. Joh [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 2016. – Vol. 103, № 3. – P. 276–283.
154. **Lee, E. Ch.** Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: a systematic review and meta-analysis / E. Ch. Lee, S. H. Kim 2, S.-J. Park // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 35. – P. 6516–6533.
155. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / R. H. Squires, V. Ng, R. Romero [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 1. – P. 362–398.
156. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin for post-operative sepsis/infection in liver transplantation / E. Jerome, A. Cavazza, K. Menon, M. J. McPhail // *Transplant Immunology*. – 2022. – Vol. 74. – № 101675.
157. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients / E. G. Playford, A. C. Webster, T. C. Sorrell, J. C. Craig // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 25, № 9. – P. 549–561.
158. Neurological complications after orthotopic liver transplantation / P. Amodio, A. Biancardi, S. Montagnese [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2007. – Vol. 39, № 8. – P. 740–747.
159. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis / S. K. Asrani, M. D. Leise, C. P. West [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 1360–1370.
160. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort / C. Cooper, S. Kanters, M. Klein [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 777–786.
161. Do combined assays of serum AFP, AFP-L3, DCP, GP73, and DKK-1 efficiently improve the clinical values of biomarkers in decision-making for hepatocellular carcinoma? A

meta-analysis / Y.-Sh. Fang, Q. Wu 1, H.-Ch. Zhao [et al.] // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol. 15, № 9. – P. 1065–1076.

162. Diagnostic accuracy of cardiac testing for coronary artery disease in potential liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis / N. Tiwari, J. Margapuri, A. Katamreddy [et al.] // International journal of cardiology. Heart and vasculature. – 2021. – Vol. 32. – № 100714.

163. Cerebral Diseases in Liver Transplant Recipients: Systematic Review of Clinical Evidence / P. Dudek, P. Andruszkiewicz, R. Gelo [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 4. – № 979.

164. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease / T. Nadarevic, V. Giljaca, A. Colli [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – Vol. 10, № 10. – CD013362.

165. A single-center, open-label, randomized cross-over study to evaluate the pharmacokinetics and bioavailability of once-daily prolonged-release formulations of tacrolimus in de novo liver transplant recipients / U. Herden, M. Sterneck, B. M. Buchholz [et al.] // Immunity, Inflammation and Disease. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 1771–1780.

166. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review / C. A. Pinto, V. N. Iyer, H. A. H. Albitar [et al.] // Respiratory medicine and research. – 2021. – Vol. 80. – № 100852.

167. Abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease / A. Colli, T. Nadarevic, D. Miletic [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2021. – Vol. 4, № 4. – CD013346.

168. Randomized trial of steroid free immunosuppression with basiliximab induction in adult live donor liver transplantation (LDLT) / M. Kathirvel, Sh. Mallick, P. Sethi [et al.] // HPB (Oxford). – 2021. – Vol. 23, № 5. – P. 666–674.

169. Efficacy and safety of basiliximab as initial immunosuppression in liver transplantation: A single center study / M. Hashim, A. Alsebaey, A. Ragab [et al.] // Annals of Hepatology. – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 541–545.

170. Risk Factors for Cytomegalovirus Viremia following Liver Transplantation With a Seropositive Donor and Seronegative Recipient Receiving Antiviral Therapy / N. Singh, D. J. Winston, R. R. Razonable [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 223, № 6. – P. 1073–1077.

171. **Oliveira, R. A.** Perioperative intensive glycemic control for liver transplant recipients to prevent surgical site infection: A systematic review and meta-analysis / R. A. Oliveira, V. de B. Poveda, J. Tanner // *Transplant Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 22, № 6. – e13390.
172. Systematic review on peri-operative lactate measurements to predict outcomes in patients undergoing liver resection / C. Connolly, S. Stättner, Th. Niederwieser, F. Primavesi // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2020. – Vol. 27, № 7. – P. 359–370.
173. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease / C. T. Ferreira, Th. R. da Silveira, S. M. Vieira [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 258–261.
174. **Rhee, Y.** Optimizing Vaccination in Adult Patients With Liver Disease and Liver Transplantation / Y. Rhee, B. E. Sha, C. A. Q Santos // *Clinical liver disease (Hoboken)*. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 63–68.
175. **Eschenauer, G. A.** Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients / G. A. Eschenauer, S. W. Lam, P. L. Carver // *Liver transplantation*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 842–858.
176. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects / T. Miloh, A. Barton, J. Wheeler [et al.] // *Liver transplantation*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 244–256.
177. Variation in immunosuppression practices among pediatric liver transplant centers- Society of Pediatric Liver Transplantation survey results / V. Slowik, S. M. Lerret, S. J. Lobritto [et al.] // *Pediatric Transplantation*. 2021 – Vol. 25, № 2. – e13873.
178. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial / R. Volpin, P. Angeli, A. Galioto [et al.] // *Liver transplantation*. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 527–534.
179. **Moini, M.** Review on immunosuppression in liver transplantation / M. Moini, M. L. Schilsky, E. M. Tichy // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 1355–1368.
180. Ischemic Reperfusion Injury After Liver Transplantation: Is There a Place for Conservative Management? / A. Obed, S. Alsakarneh, M. Abuassi [et al.] // *Gastroenterology Research*. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 50–55.
181. **Готье, С. В.** Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 8–30.

182. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects / T. Miloh, A. Barton, J. Wheeler [et al.] // Liver transplantation. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 244–256.
183. **McKiernan, P.** Immunosuppression in Pediatric Liver Transplant / P. McKiernan, E. Mitchell // Pediatric Hepatology and Liver Transplantation. – 2019. – Springer, Cham. – P. 555–564.
184. Current Practice in Immunosuppression in Pediatric Liver Transplantation / R. Vincenzi, E. A. Fonseca, K. M. O. Roda [et al.] // Current Pharmaceutical Design. – 2020. – Vol. 26, № 28. – P. 3402–3405.
185. **Hussaini, T.** Immunosuppressive pharmacotherapy in liver transplantation / T. Hussaini, S. Erb, E. M. Yoshida // AME Medical Journal. – 2018. – Vol. 3, № 17. – Published: 25 January 2018.
186. Immunosuppressive Drugs in Liver Transplant: An Insight / Ch. Panackel, J. F. Mathew, M. Fawas N, M. Jacob // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 1557–1571.
187. Basiliximab in pediatric liver transplantation: a pharmacokinetic-derived dosing algorithm / J. M. Kovarik, B. G. Gridelli, S. Martin [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 224–230.
188. Low-dose steroids do make a difference: Independent risk factors for impaired linear growth after pediatric liver transplantation / Ch. Leiskau, S. Samuel, E.-D. Pfister [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2021. – Vol. 25, № 4. – e13989.
189. Efficacy and safety of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate- or prolonged-release tacrolimus / K. Vondrak, F. Parisi, A. Dhawan [et al.] // Clinical Transplantation. – 2019. – Vol. 33, № 10. – e13698.
190. Optimization of the dosing regimen of mycophenolate mofetil in pediatric liver transplant recipients / C. Barau, A. Barrail-Tran, B. Hemerziu [et al.] // Liver transplantation. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1152–1158.
191. The Pediatric Transplant Protocols and Guide to Management of Transplant Patients / W. Berquist, K. Cox, L. Dyner [et al.] // Stanford Health Care – Pediatric liver transplant program guideline.
192. Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagiuoli S, Shafran S, Carrat F, et al. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. J Hepatol 2019;70(Suppl.)

193. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493–1505.
194. H. Omar, et al. Generic daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in treatment of chronic hepatitis C: real-world results from 18 378 patients in Egypt. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;1-11.
195. Te, Helen S.; Agopian, Vatche G.; Demetris, Anthony J.; Kwo, Paul Y.; McGuire, Brendan M.5 et al. AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and management of graft-related complications. *Liver Transplantation* 32(3):p 444-490, March 2026. | DOI: 10.1097/LVT.0000000000000715
196. Sharma, Pratima; Izzy, Manhal; Ghabril, Marwan S.; Serper, Marina; Clark, Virginia C. et al. AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and post-transplant management of non-graft-related complications. *Liver Transplantation* ();10.1097/LVT.0000000000000785, December 17, 2025. | DOI: 10.1097/LVT.0000000000000785
197. European Association for the Study of the Liver et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *Journal of Hepatology*, Volume 79, Issue 3, 768 - 828
198. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023;77(2):659-702. doi:10.1002/hep.32771
199. Ballester MP, Jalan R, Mehta G. Vaccination in liver diseases and liver Transplantation: Recommendations, implications and opportunities in the post-covid era. *JHEP Rep.* Published online April 26, 2023. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100776
200. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025;83(2):453-501. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.017
201. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025;83(2):502-583. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018
202. Foca M, Demirhan S, Munoz FM, et al. Multicenter Analysis of Valganciclovir Prophylaxis in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(7):ofae353. Published 2024 Jul 1. doi:10.1093/ofid/ofae353

203. Inagaki K, Vander Lugt MT, Riggsbee D, Weinberg JB. Nephrotoxicity of Intravenous Ganciclovir in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(12):1162-1167. doi:10.1097/INF.0000000000004484
204. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации/ под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И. Брико. - 3-е издание, перераб. и доп. - Москва: Издательство "МедКом - Про", 2025. - 345 с.
205. Vivarelli M, Benedetti Cacciaguerra A, Lerut J, et al. Infrarenal versus supraceliac aorto-hepatic arterial revascularisation in adult liver transplantation: multicentre retrospective study. *Updates Surg*. 2020;72(3):659-669. doi:10.1007/s13304-020-00839-x
206. Lorenzin D, Adani GL, Comuzzi C, et al. Comparison of two techniques of arterial anastomosis during adult cadaveric liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(6):1879-1880. doi:10.1016/j.transproceed.2007.05.008
207. Bhatti ABH, Khan S, Farooq MH, Ishtiaq W, Khan NY. Liver transplantation with interposition saphenous vein conduits for arterial reconstruction: Impact of morbidity and arterial ischemia time. *Surgery*. 2023;174(5):1263-1269. doi:10.1016/j.surg.2023.08.012
208. Chan T, DeGirolamo K, Chartier-Plante S, Buczkowski AK. Comparison of three caval reconstruction techniques in orthotopic liver transplantation: A retrospective review. *Am J Surg*. 2017;213(5):943-949. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.03.045
209. Khajeh E, Ramouz A, Aminizadeh E, et al. Comparison of the modified piggyback with standard piggyback and conventional orthotopic liver transplantation techniques: a network meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2023;25(7):732-746. doi:10.1016/j.hpb.2023.02.017
210. Shamsaeefar A, Shafiee M, Nikeghbalian S, et al. Biliary reconstruction in liver transplant patients with primary sclerosing cholangitis, duct-to-duct or Roux-en-Y?. *Clin Transplant*. 2017;31(6):10.1111/ctr.12964. doi:10.1111/ctr.12964
211. Dancs PT, Pohlmann MC, Bednarsch J, Rashidi-Alavijeh J, Schmitz SM, Kroh A, Ulmer F, Vondran FWR, Neumann UP, Hoyer DP, et al. Biliary Reconstruction in Liver Transplantation with Primary Sclerosing Cholangitis: Roux-en-Y Hepaticojejunostomy or Duct-to-Duct Anastomosis? *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(23):8518.
212. Rajendran V, Joy D, Sudheer Mohammed, Chandran B, Jacob M. Management of Preoperative Recipient Portal Vein Thrombosis in Living-donor Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(2):102445. doi:10.1016/j.jceh.2024.102445

213. Polat KY, Yazar Ş, Kargı A, et al. Management of Non-neoplastic Portal Vein Thrombosis in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2025;57(9):1804-1807. doi:10.1016/j.transproceed.2025.09.001
214. Sancio JB, Ponte RV, Beduschi T, Soma D. Portal Vein Thrombosis, Management and Approaches in Liver Transplantation: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2025;14(17):6100. Published 2025 Aug 28. doi:10.3390/jcm14176100
215. Safarova Y, Meshcheriakov S, Monakhov A, et al. 301.4: Vacuum-assisted laparostomy for delayed abdominal closure in pediatric liver transplantation: A case series. *Transplantation.* 2024;108(9S). doi:10.1097/01.tp.0001065176.38409.a8
216. Molino JA, Hidalgo E, Quintero J, et al. Delayed sequential abdominal wall closure in pediatric liver transplantation to overcome “large for size” scenarios. *Pediatr Transplant.* 2022;26(1):e14132. doi:10.1111/petr.14132
217. Sakamoto S. Armamentarium to overcome “large-for-size” scenarios in pediatric liver transplantation: Graft reduction or delayed abdominal wall closure? *Pediatr Transplant.* 2022;26(1):e14177. doi:10.1111/petr.14177
218. Yoshizumi T, Mori M. Portal flow modulation in living donor liver transplantation: review with a focus on splenectomy. *Surg Today.* 2020;50(1):21-29. doi:10.1007/s00595-019-01881-y
219. Del Prete L, Quintini C, Diago Uso T. The small-for-size syndrome in living donor liver transplantation: current management. *Updates Surg.* 2025;77(6):1797-1806. doi:10.1007/s13304-024-01964-7
220. Mazzaferro V. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis //New England Journal of Medicine. – 1996. – T. 334. – №. 11. – C. 693-700.
221. Lingiah V, Niazi M, Olivo R, Paterno F, Guarrera J, Pyrsopoulos N. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):69-75.
222. Seth I, Siu A, Hewitt L, Budak U, Farah B, Jaber M. Clinical Practice Guidelines For the Management of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *J Gastrointest Cancer.* 2024 Mar;55(1):318-331.
223. Reschen M. E., O’Callaghan C. A. Prevention of organ rejection in renal and liver transplantation with extended release tacrolimus //Transplant Research and Risk Management. – 2014. – C. 55-72.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Готье Сергей Владимирович	директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, академик РАН, главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России, председатель ОООТ «Российское трансплантологическое общество», д.м.н., профессор, академик РАН
Болдырев Михаил Александрович	врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России
Быков Александр Юрьевич	заведующий региональным центром органного донорства, врач-хирург отделения трансплантации органов ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный внештатный специалист трансплантолог министерства здравоохранения Новосибирской области, к.м.н.
Галеев Шамиль Ринатович	заместитель директора – руководитель филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в г. Волжский, главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах, д.м.н.
Гичкун Ольга Евгеньевна	ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.

Гранов Дмитрий Анатольевич	научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, д.м.н., профессор, академик РАН
Загайнов Владимир Евгеньевич	заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава Нижегородской области, д.м.н., профессор
Зайнутдинов Зайнудин Мусаевич	главный врач клиники лечебного питания ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», д.м.н., профессор
Зубенко Степан Игоревич	врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н
Климушева Наталья Федоровна	заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России в Уральском федеральном округе, д.м.н.
Коробка Вячеслав Леонидович	главный врач ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», главный внештатный специалист министерства здравоохранения Ростовской области по хирургии и трансплантологии, д.м.н., профессор
Коробка Роман Вячеславович	директор Центра хирургии и координации донорства ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», д.м.н.
Котив Богдан Николаевич	заместитель начальника по клинической работе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, генерал-майор медицинской службы, д.м.н., профессор
Минина Марина Геннадьевна	заведующий Московским координационным центром органного донорства ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, заместитель председателя ОООТ «Российское трансплантологическое общество», д.м.н., профессор

Можейко Наталья Павловна	заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, д.м.н.
Монахов Артем Рашидович	заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Новожилов Александр Владимирович	заведующий отделением портальной гипертензии ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ФО ИГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог министерства здравоохранения Иркутской области, к.м.н.
Пашкова Ирина Евгеньевна	заведующая педиатрическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Пец Вероника Александровна	врач ультразвуковой диагностики педиатрического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России
Поршенников Иван Анатольевич	руководитель центра трансплантации и хирургии печени, заведующий отделением трансплантации органов ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», к.м.н.
Руммо Олег Олегович	директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., профессор, академик НАН РБ
Семченко Сергей Борисович	руководитель Центра трансплантации органов и тканей человека ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», к.м.н.

Скоробогатов Михаил Михайлович	заместитель руководителя по хирургии БУ «Окружная клиническая больница», главный внештатный специалист трансплантолог Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, к.м.н.
Спирина Екатерина Александровна	и.о. заведующего отделением анестезиологии – реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Умрик Дарья Валентиновна	заведующая терапевтическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Хомяков Сергей Михайлович	заместитель директора - руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Цирульникова Ольга Мартеновна	профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
Шмерко Наталья Петровна	заведующая клинико-диагностической лабораторией и лабораторией иммунологического мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, к.м.н.
Щерба Алексей Евгеньевич	заместитель директора по хирургической работе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Республика Беларусь), д.м.н., доцент
Юсуф Ниджат Махирович	врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

Конфликт интересов.

Рабочая группа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врачи следующих специальностей:

- ✓ Врач-хирург
- ✓ Врач-терапевт
- ✓ Врач-терапевт участковый
- ✓ Врач-хирург
- ✓ Врач анестезиолог-реаниматолог
- ✓ Врач-гастроэнтеролог

Таблица 1. 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 методов 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 т.ч. когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Оценка 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)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Связанные документы

Лечение больных терминальной стадией заболеваний печени осуществляется в рамках законодательства Российской Федерации и представлено в следующих нормативных документах:

- **Федеральные законы РФ**
- Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.04.2026) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
- Закон РФ от 22 декабря 1992 г. N 4180-I (ред. от 01.05.2022) "О трансплантации органов и (или) тканей человека"
- Приказы Минздрава (Министерства здравоохранения) России:
 - Приказ Минздрава России от 31.10.2012 N 567н (ред. от 12.12.2018) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.12.2012 N 26306)
 - Приказ Минздрава России от 11.04.2025 N 182н "Об утверждении инструкции о выдаче консилиумом врачей медицинской организации медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека и формы указанного медицинского заключения" (Зарегистрировано в Минюсте России 30.04.2025 N 82040)
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 июля 2022 г. N 508н "Об утверждении Порядка дачи письменного информированного добровольного согласия на трансплантацию органов и (или) тканей человека, формы письменного информированного добровольного согласия на трансплантацию органов и (или) тканей человека" (Зарегистрировано в Минюсте России 26.08.2022 N 69806)
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 июля 2022 г. N 519н "Об утверждении Порядка проведения медицинского обследования донора, давшего письменное информированное добровольное согласие на изъятие своих органов и (или) тканей для трансплантации" (Зарегистрировано в Минюсте России 30.08.2022 N 69838)

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 июня 2016 г. N 355н "Об утверждении порядка учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов), форм медицинской документации и формы статистической отчетности в целях осуществления учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) и порядка их заполнения" (Зарегистрировано в Минюсте России 02.08.2016 N 43082)
- Международные акты
 - Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов (WHA 63.22)

Таблица 4. Основные препараты, применяемые в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Препарат	Дозировка у взрослых [179, 185, 186]	Дозировка у детей [182, 183, 184]	Целевая концентрация [179, 182, 183, 184, 185, 186]
#Такролимус** (капсулы), #такролимус** (капсулы пролонгированного действия)	0,05-0,075 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	0,1-0,2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	С0 7-12 нг/мл в первые 6 мес, далее 6-10 нг/мл
#Циклоспорин**	5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	С0 200-300 нг/мл, AUC 3500-4500 нг/мл
#Эверолимус**	1,5-2 мг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	1,6 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем концентрации в цельной крови	С0 4-6 нг/мл
#Микофеноловая кислота**	1440 мг/сут внутрь в 2 приема	900 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема	-
Микофенолата мофетил**	2000 мг/сут внутрь в 2 приема	1200 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема	-
#Метилпреднизолон**	10 мг/кг/сут в/в перед реперфузией трансплантата, далее постепенная отмена по схеме либо переход на пероральный прием 16 мг утром после еды с дальнейшим постепенным снижением и по возможности отменой в зависимости от исходного заболевания и текущего статуса пациента	10 мг/кг/сут в/в перед реперфузией трансплантата, далее постепенное снижение дозировки по схеме и переход на пероральный прием 2-12 мг утром после еды с дальнейшим постепенным снижением и по возможности отменой в зависимости от исходного заболевания и текущего статуса пациента	-

Таблица 5. Протокол трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии с индукцией после трансплантации печени для взрослых реципиентов [179]

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
#Базиликсимаб**	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно 20 мг в течение 30 минут
#Метилпреднизолон**	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
#Метилпреднизолон**	1-е сутки	125 мг
	2-е сутки	100 мг
	3-и сутки	80 мг
	4-е сутки	60 мг
#Такролимус ** (капсулы), #такролимус ** (капсулы пролонгированного действия)	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг в 2 приема после восстановления перистальтики [179]
Микофенолата мофетил** / #микофеноловая кислота**	С 1-3 суток	Внутрь 1000 (720) мг 2 р/сут

Таблица 6. «Бесстероидный» протокол двухкомпонентной иммуносупрессивной терапии с индукцией после трансплантации печени [179]

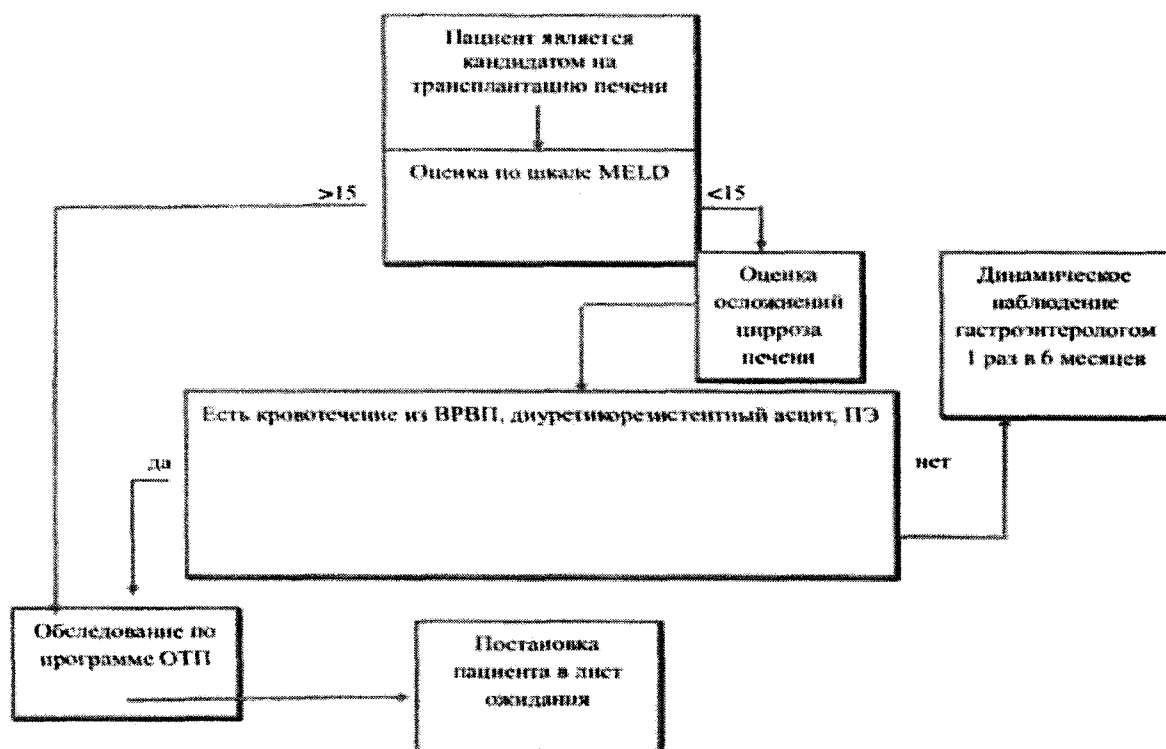
Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
#Базиликсимаб**	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
#Метилпреднизолон**	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
#Такролимус ** (капсулы), #такролимус ** (капсулы пролонгированного действия)	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг в 1-2 приема после восстановления перистальтики
Микофенолата мофетил** / #микофеноловая кислота**	С 1-3 суток	Внутрь 1000 (720) мг 2 р/сут

Таблица 7. Протокол монотерапии #такролимусом ** (капсулы), #такролимусом ** (капсулы пролонгированного действия) с индукцией после трансплантации печени [179]

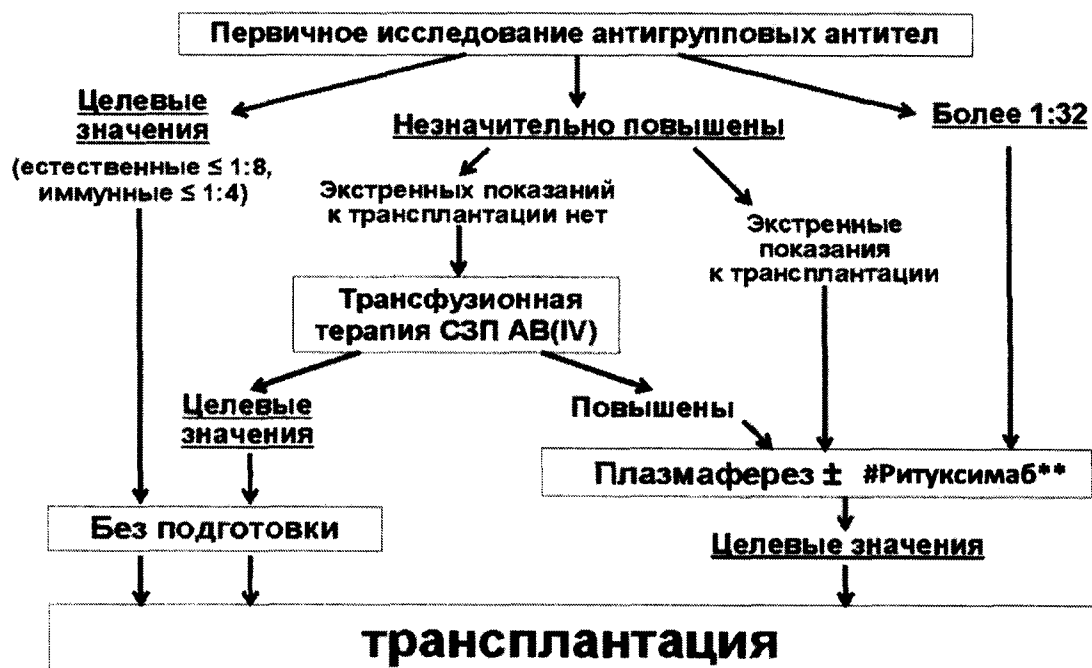
Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
#Базиликсимаб**	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
#Метилпреднизолон**	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
#Такролимус ** (капсулы), #такролимус ** (капсулы пролонгированного действия)	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг 2 приема после восстановления перистальтики

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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



2. Алгоритм подготовки детей к АВ0-несовместимой трансплантации печени



Приложение В. Информация для пациента

Что такое трансплантация печени?

Операция ортотопической трансплантации печени является общепризнанным золотым стандартом лечения терминальной стадии хронической печеночной недостаточности, существенно улучшающим прогноз и качество жизни. Суть операции заключается в замене пораженного нежизнеспособного органа пациента донорским органом.

Как проходит пересадка печени?

На основании комплексного обследования врачи выбирают наиболее оптимальную тактику лечения заболевания, и, если принимается решение о необходимости выполнения трансплантации сердца, пациент включается в лист ожидания, ему даются рекомендации по лечению и образу жизни в период ожидания операции.

Как проходит операция?

Операция трансплантации печени совершенно безболезненна для пациента. Несмотря на то, что сама операция может длиться много часов, пациент не ощущает ни боли, ни дискомфорта, поскольку он спит, находясь под действием комбинации лекарственных препаратов.

После пробуждения в течение нескольких дней пациент находится в отделении реанимации и, как только позволит его состояние, переводится в отделение, где будет находиться еще две-три недели.

В течение раннего послеоперационного периода пациент под наблюдением врачей восстанавливается, проходит необходимые обследования, позволяющие оценить функцию трансплантата и предупредить возможные послеоперационные осложнения. Тогда же происходит подбор иммуносупрессивной терапии.

Сколько живут пациенты с пересаженной печенью?

При использовании современных протоколов иммуносупрессивной терапии продолжительность жизни реципиентов печеночного трансплантата сопоставима с таковой в общей популяции.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Шкала Чайлд-Туркот-Пью (Child-Turcotte-Pugh) для оценки тяжести цирроза печени.

Источник: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/ctp>

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка тяжести цирроза печени

Содержание:

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2 - 3	> 3.0
Уровень альбумина (мг/л)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Удлинение ПВ (сек.)	1 - 3	4 - 6	> 6.0

Ключ (Интерпретация):

- 5 – 6 баллов: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года – 100%

- 7 – 9 баллов: класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года – 80%

- 10 – 15 баллов: класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года – 45%

Приложение Г2.

Модель оценки тяжести печёночной недостаточности MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Источник: Kamath, Patrick S; Kim, W. Ray (2007). "The model for end-stage liver disease (MELD)". Hepatology. 45 (3): 797–805. doi:10.1002/hep.21563. PMID 17326206.

Тип: шкала оценки

Назначение:

- Стратификация пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени;
- Прогнозирование краткосрочной выживаемости при декомпенсированном циррозе;

Содержание:

$MELD = 11.2 \times \ln(MHO) + 9.57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3.78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6.43$

Ключ (интерпретация):

Индекс MELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Пояснения: Нижняя граница нормы для каждого показателя – 1, максимальное значение для уровня креатинина – 4; если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимается за «4».

$\ln$ — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение.

Приложение Г3.

Шкала **PELD** (*Pediatric for End-Stage Liver Disease, педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени*) - это система подсчета баллов для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных до 12 лет, модификация шкалы **MELD**.

Источник: "Pediatric Liver Clinic". mayoclinic.org. Retrieved 2019-10-12.

Тип: шкала оценки

Назначение:

- Стратификация пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени;
- Прогнозирование краткосрочной выживаемости при декомпенсированном циррозе;

$PELD = 4.80 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 18.57 \times \ln(\text{МНО}) - 6.87 \times \ln(\text{альбумин, г/дл}) + 4.36 \times V + 6.67 \times G$

Ключ (интерпретация):

Индекс PELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Пояснения: $\ln$ — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение.

V - возраст (менее 1 года - 1, более 1 года - 0),

G - физическое развитие (показатели по массе или росту ниже средних значений более, чем на 2 стандартных отклонения - 1, менее или норма - 0).