

## Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)\*

### Введение

В Европе первая ортотопическая трансплантация печени (ТП) у человека проведена сэром Роем Кэлном в 1968 г. в Кембридже [1], спустя всего год после первой успешной

Получено 8 октября 2015 г.; принято в печать 8 октября 2015 г. Авторы. Координатор: Patrizia Burra; члены рабочей группы: Andrew Burroughs, Ivo Graziadei, Jacques Pirenne, Juan Carlos Valdecasas, Paolo Muiesan, Didier Samuel, Xavier Forns. Andrew Burroughs умер в период написания статьи. Авторы выражают благодарность Giacomo Germani и Emmanuel Tsochatzis, закончившим подготовку статьи.

\* Адрес: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.  
E-mail: easloffice@easloffice.eu.

*Сокращения:* BAR — оценка баланса риска; CMV — цитомегаловирус; DBD — донор после смерти мозга; DCD — донор после остановки кровообращения; DSA — донор-специфические аллотитела к HLA; EBV — вирус Эпштейна—Барр; ECD — доноры с расширенными критериями; ELTR — Европейский регистр трансплантации печени; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; HAV — вирус гепатита А; HCV — вирус гепатита С; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HDV — вирус гепатита D; HLA — главный комплекс гистосовместимости у человека; IFN — интерферон; IL-2R — рецептор интерлейкина-2; MELD — модель терминальной стадии заболевания печени; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; PegIFN — пэгинтерферон; RBV — рибавирин; АГ — алкогольный гепатит; АИГ — аутоиммунный гепатит; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; анти-HBc — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АФП —  $\alpha$ -фетопроtein; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИКН — ингибиторы кальциневрина; ИМТ — индекс массы тела; КЖ — качество жизни; МФМ — микофенолата мофетил; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; НЯ — нежелательные явления; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; РСХ — первичный склерозирующий холангит; ПТЛЗ — посттрансплантационные лимфо-пролиферативные заболевания; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; САП — семейная амилоидная полинейропатия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТП — трансплантация печени; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО<sub>4(12)</sub> — устойчивый вирусологический ответ на 4-й (12-й) неделе после окончания лечения.

ТП человеку Томасом Старзлом в США [2]. С той поры ТП быстро развивалась, превратившись в стандартную процедуру при острой и хронической печеночной недостаточности любой этиологии; на сегодня сделано более 80 000 операций. В последние 25 лет выживаемость после ТП значительно улучшилась, достигнув 96 и 71 % через 1 и 10 лет после ТП соответственно [3].

Такой успех во многом объясняется несколькими важными вехами, в т. ч. появлением новых иммуносупрессивных препаратов и растворов для хранения органов, совершенствованием хирургических техник, а также ранней диагностикой и лечением осложнений ТП [4]. Результатом этих достижений стало значительное расширение показаний к ТП, что привело к росту спроса на органы, пригодные для трансплантации, и резкому их дефициту. Поэтому одна из основных текущих задач сообщества трансплантологов — это расширение донорского фонда, чтобы свести к минимуму смертность пациентов, находящихся в списке ожидания [5]. С другой стороны, теперь, когда пациенты после ТП живут дольше, на первый план выходят отдаленные исходы и прямые и непрямые побочные эффекты иммуносупрессивной терапии.

Настоящие рекомендации сформулированы в соответствии с принципами системы разработки, оценки и экспертизы степени обоснованности клинических рекомендаций GRADE (табл. 1) [6]. Сила рекомендаций отражает качество лежащих в основе данных: чем выше качество, тем больше оснований для сильной рекомендации; чем выше изменчивость ценностей и предпочтений или чем выше неопределенность, тем больше оснований для слабой рекомендации.

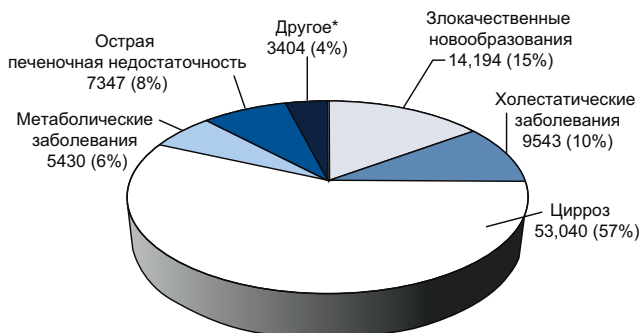
### Кандидаты на трансплантацию печени

#### Показания к трансплантации печени

ТП может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество (КЖ). Пациентов отбирают, если предполагаемая продолжительность жизни без ТП составит год и менее или если пациент имеет неприемлемое КЖ в связи с заболеванием печени. Чтобы подтвердить возможность и оправданность ТП, проводится полное медицинское обследование.

**Таблица 1. Система GRADE, использованная в рекомендациях EASL [6]**

Степень свидетельств	
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования или аналитические исследования «случай-контроль»
II-3	Множественные серии наблюдений; впечатляющие неконтролируемые эксперименты
III	Мнения признанных экспертов и авторитетных источников, описательная эпидемиология



**Рис. 1. Основные заболевания, ведущие к трансплантации печени в Европе (01.1988–12.2011) [40].** \* Другое: синдром Бадда—Киари (792); доброкачественные опухоли печени или поликистоз печени (1228); паразитарные заболевания (80); другие заболевания печени (1304).

ТП показана пациентам с терминальной стадией поражения печени, с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и острой печеночной недостаточностью. Самое частое показание для ТП при терминальной стадии поражения печени у взрослых — цирроз. Пациентов направляют в центры трансплантации при наличии тяжелых осложнений цирроза, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром и энцефалопатия.

Напротив, острая печеночная недостаточность является экстренным показанием к ТП [7]. Самыми частыми причинами острой печеночной недостаточности служат вирусные инфекции (особенно гепатиты А и В), некоторые лекарственные средства (парацетамол) и токсичные вещества, при этом доли каждой из причин варьируют в зависимости от страны. Важной причиной ТП при острой печеночной недостаточности может быть серонегативный гепатит; в Великобритании это самое частое показание для ТП при острой печеночной недостаточности [8]. Прогноз во многом определяется неврологическим статусом, но может быстро меняться при распространении повреждения на другие органы. ТП совершила переворот в прогнозе при острой печеночной недостаточности: выживаемость выросла с 10–20 (все причины) до 75–80 % в 1-й год и до 70 % через 5 лет. Показания для ТП в Европе представлены на рис. 1.

В последние годы отмечается расширение показаний, но в то же время сообщество трансплантологии испытывает дефицит органов. Фактически ограниченная доступность органов и увеличение спроса на трансплантацию

удлиняют период ожидания операции, а следовательно, повышают заболеваемость и смертность потенциальных реципиентов в списках ожидания. Это ведет к росту давления на программы распределения органов. Поскольку хороший исход требует оптимального выбора пациента и времени операции, вопрос, каких пациентов помещать в список ожидания ТП и когда выполнять ТП, при циррозе вызывает как большой интерес, так и бурные споры.

### Оценка и прогностические факторы при терминальной стадии поражения печени

Время ТП имеет решающее значение, поскольку пациенты с терминальной стадией поражения печени должны подвергнуться операции прежде, чем у них разовьются угрожающие жизни системные осложнения. В то же время ТП нельзя проводить слишком рано, т. к. ее преимущества должны быть в равновесии с риском самой операции и последующей пожизненной иммуносупрессивной терапии.

Ранее приоритет в списке ожидания определялся длительностью ожидания и тяжестью поражения печени. В настоящее время приоритет устанавливается на основе оценки по классификации Чайлда—Пью, а с 2002 г. — по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), основанной на объективных показателях, таких как уровень креатинина, билирубина и международное нормализованное отношение [9]. MELD была разработана для определения краткосрочного прогноза для пациентов, которым выполнялось трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование после кровотечения из ЖКТ [10], а в дальнейшем предложена для прогнозирования 3-месячной смертности у пациентов с терминальной стадией поражения печени.

У пациентов с MELD ≤ 14 годовая выживаемость при ТП ниже, чем без нее [11]. Следовательно, оценка MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациентов с терминальной стадией поражения печени в список ожидания. Однако она не дает прогноза смертности после ТП, кроме пациентов с очень высокой оценкой MELD (> 35) [12].

У очень тяжелых пациентов с MELD > 30 следует оценивать риск заболеваемости и смертности после ТП.

MELD не отражает влияние осложнений, таких как стойкий асцит и рецидивирующая энцефалопатия, при оценке риска смерти без ТП.

На самом деле существует несколько исключений для MELD: легочные осложнения цирроза, печеночная энцефалопатия, амилоидоз, первичная оксалурия и др. (см. табл. 2). В таких случаях пациентам можно добавить несколько баллов, чтобы дать им приоритет в списке ожидания ТП [13].

Для улучшения прогностической ценности MELD предлагались расширенные системы, учитывающие сывороточный уровень натрия (MELD-Na); уровень натрия и возраст (интегрированная MELD) [14]. Дельта-MELD, т. е. изменение MELD со временем, также может повысить ее ценность как прогностического фактора смертности [15, 16].

Еще одно исключение для MELD — ГЦР. К лабораторной оценке MELD могут быть добавлены баллы,

Таблица 2. Исключения для оценки MELD

<b>Проявления цирроза печени</b>
Стойкий асцит
Повторные кровотечения из ЖКТ
Повторные эпизоды энцефалопатии или хроническая энцефалопатия
Гепатопульмональный синдром
Портопульмональная гипертензия
Некупируемый лечением зуд
<b>Другие заболевания печени</b>
Синдром Бадда—Киари
Семейная амилоидная полинейропатия
Муковисцидоз
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
Поликистоз печени
Первичная оксалурия
Рецидивирующий холангит
Редкие метаболические заболевания
<b>Злокачественные новообразования</b>
Холангиокарцинома
Гепатоцеллюлярный рак
Редкие опухоли печени
<b>Другое</b>

поднимающие временной приоритет пациентам с ГЦР в списке ожидания. Дополнительные баллы добавляются исходя из типа опухоли (размер, количество узлов, уровень  $\alpha$ -фетопротеина [АФП], время ожидания, ответ на процедуры, направленные на снижение стадии заболевания).

От оценки MELD зависит распределение органов во многих странах Европы. Однако окончательное решение о распределении часто основывается на множестве параметров помимо MELD, в т. ч. генетическом совпадении с донором, а также на местных приоритетах.

### Рекомендации

- О возможности ТП следует подумать, когда развиваются тяжелые осложнения цирроза (**степень II-2**).
- Оценка MELD хороша для прогнозирования краткосрочного риска смерти до ТП (**степень II-1**).
- Оценка MELD основана на объективных лабораторных тестах и может использоваться при распределении органов (**степень II-1**).
- Поскольку MELD имеет ряд ограничений, необходимо помнить о пациентах с заболеваниями печени, требующими ТП, тяжесть которых невозможно описать с помощью MELD. Таким пациентам эксперты дают другой приоритет (**степень II-3/III**).
- ГЦР — особое исключение при оценке MELD, требующее дополнительных баллов для получения донорской печени. Эти баллы должны быть стандартизованы в каждой стране и должны учитывать размер опухоли, количество узлов, уровень АФП, рецидивы после терапии, снижающей стадию заболевания (**степень II-1**).

### Лечение пациентов с циррозом печени (без ГЦР)

Лечение пациента, находящегося в списке ожидания ТП, направлено на устранение противопоказаний не только к операции, но к длительному приему иммуносупрессивных препаратов. Противопоказания к ТП динамичны и могут меняться со временем, а также в зависимости от центра трансплантации и его собственной компетенции.

Таким образом, оценка и подбор подходящего реципиента для ТП требуют совместных усилий разных специалистов, отвечающих за различные состояния и заболевания. Окончательное решение принимается в каждом центре трансплантации многопрофильной группой сотрудников, включая гепатологов-трансплантологов, хирургов-трансплантологов, анестезиологов, врачей отделения интенсивной терапии, кардиологов и др., которая рассматривает преимущества и риски для каждого реципиента.

### Поражение печени, вызванное гепатитом В

Декомпенсированный цирроз, вызванный гепатитом В, теряет позиции как показание к ТП, что, по-видимому, объясняется вакцинацией против гепатита В и появлением противовирусных средств для приема внутрь. Показания к ТП те же, что и при других причинах цирроза. Кроме того, важно точно знать состояние пациента в отношении заболевания, и в частности наличие репродукции вируса (HBV). Каким бы ни был уровень ДНК HBV, если он определяется, необходимо как можно скорее начать курс лечения энтекавиром или тенофовиром [17]. Противовирусная терапия нуклеозидными аналогами преследует две цели: 1) улучшить функцию печени; 2) снизить риск рецидива гепатита В после ТП, поскольку уровень репродукции HBV во время ТП коррелирует с риском рецидива инфекции. Положительный уровень ДНК HBV в момент ТП влияет на смертность от рецидива у пациентов с гепатитом В и ГЦР [18].

Поскольку при декомпенсированном циррозе интерферон (IFN) противопоказан, единственный шанс для таких пациентов — лечение нуклеозидными аналогами. У пациентов с гепатитом В, ожидающих ТП, широко используется ламивудин, а теперь и адефовир [19]. Однако при хроническом гепатите В препаратами первой линии в настоящее время служат тенофовир и энтекавир как более мощные средства с более высоким барьером устойчивости [17]. В случае устойчивости к ламивудину препаратом выбора становится тенофовир; при устойчивости к адефовиру предпочтителен перевод на энтекавир (или тенофовир). Эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов с тяжелым поражением печени оценивались в нескольких сериях исследований, показавших хорошую эффективность в плане снижения уровня ДНК HBV при хорошем профиле безопасности [20–22]. У некоторых пациентов с оценкой MELD > 20 отмечался лактатацидоз, особенно при лечении энтекавиром [23]. У лиц с такими данными оправдано клиническое и лабораторное наблюдение. Важно заметить, что у пациентов с низким клиренсом креатинина (< 50 мл/мин) дозу всех нуклеозидных аналогов следует корректировать. Что интересно, примерно у 1/3 пациентов, начинающих терапию, улучше-

ния функции печени так заметны, что в некоторых случаях могут стать причиной удаления из списка ожидания.

Случаи тяжелой реактивации HBV должны рассматриваться отдельно: необходимо немедленное назначение нуклеозидных аналогов. В 25 % случаев, несмотря на эффективную противовирусную терапию, функция печени только ухудшается, что может привести к смерти в первые 6 мес. лечения. Специфического прогностического фактора для выявления пациентов, которые поправятся без ТП или, напротив, умрут без нее, не существует.

Лечение нуклеозидными аналогами может помочь при фульминантном или тяжелом гепатите. Доступные данные основаны на исследовании в основном ламивудина [25], но при хроническом гепатите следует использовать энтекавир или тенофовир.

У пациентов со смешанной инфекцией, вызванной HBV и вирусом гепатита D (HDV), репродукцию HBV можно подавить, но подавление репродукции HDV при декомпенсации невозможно. При ухудшении функции печени, несмотря на эффективную терапию против HBV, причиной ухудшения может быть HDV, в этом случае необходимо оценить сывороточный уровень РНК HDV. Репродукция HDV не является противопоказанием к ТП, т. к. профилактика гепатита В после ТП предотвратит симптоматическую реинфекцию трансплантата, вызванную HDV [26].

### Рекомендации

- Нуклеозидные аналоги с высоким генетическим барьером (энтекавир и тенофовир) — препараты выбора при декомпенсированном циррозе, вызванном HBV, т. к. они могут свести уровень ДНК HBV до неопределяемого и улучшить функцию печени настолько, что ТП может не потребоваться (**степень II-2**).
- Тяжелая реактивация гепатита В требует немедленного назначения нуклеозидных аналогов (**степень I**).
- Поскольку прогностических факторов развития печеночной недостаточности нет, пациентов нужно быстро обследовать для решения вопроса о ТП, несмотря на противовирусное лечение (**степень III**).
- Репродукция вирусов, ГЦР, монопрофилактика иммуноглобулином против гепатита В (vs комбинированная профилактика) — факторы риска рецидива гепатита В после ТП (**степень II-2/3**).
- Пациентам с фульминантным или тяжелым гепатитом могут помочь нуклеозидные аналоги. Таким пациентам следует назначать энтекавир или тенофовир (**степень II-3**).
- У пациентов с ухудшением функции печени, несмотря на терапию против HBV, необходимо исключить гепатит D. Репродукция HDV не является противопоказанием к ТП (**степень II-1/2**).

### Поражение печени, вызванное гепатитом С

Декомпенсированный цирроз, вызванный гепатитом С, часто связан со стойкой репродукцией вируса гепатита С (HCV) и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ). До недавнего времени противовирусной тера-

пии для пациентов с декомпенсированным поражением печени практически не было. В настоящее время показано, что лечение на основе IFN в этих случаях субоптимально, особенно в отношении безопасности и переносимости [27, 28]. Однако появление противовирусной терапии без IFN позволило модифицировать этот подход [29]. Важно отметить, что недавние данные продемонстрировали: исчезновение РНК HCV из крови и устойчивый вирусологический ответ (УВО) связаны с улучшением функции печени у некоторых пациентов с декомпенсированным циррозом [30] (поэтому ряд кандидатов может выбыть из списка). Мы не знаем, какие параметры связаны с улучшением функции печени после элиминации вируса и есть ли предел (слишком тяжелое поражение печени), после которого улучшение невозможно. В ближайшие годы необходимо также решить вопрос с больными ГЦР, у которых приоритет в списке ожидания связан не только с поражением печени, но и с риском прогрессирования опухоли; у таких пациентов противовирусная терапия улучшит функцию печени, но не изменит приоритет, который основан на стадии опухоли.

Репродукция HCV к моменту ТП не является противопоказанием к процедуре, но после нее потребуются противовирусная терапия.

Основная цель противовирусной терапии во время ожидания ТП — предотвратить поражение HCV новой печени, поэтому этот подход универсален для всех пациентов с определяемой РНК HCV на момент ТП. Потенциальная вторичная цель — улучшить функцию печени у пациентов с неопределяемым HCV (что в некоторых случаях позволит избежать ТП).

*Схемы терапии с IFN.* Современные схемы на основе IFN далеки от оптимальных у пациентов с тяжелым циррозом и должны использоваться только в тех случаях, когда схемы без IFN недоступны, и у пациентов с компенсированным циррозом (и ГЦР). Пэгинтерферон (PegIFN) и рибавирин (RBV) назначают во время ожидания, чтобы предупредить инфицирование трансплантата у больных, достигших неопределяемой РНК HCV к моменту ТП. У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, частота УВО низкая (~ 20 %), а с HCV генотипов 2 и 3 она приемлема (~ 50 %) [31, 32]. Более высокой частоты УВО можно добиться также у пациентов с IL28B генотипа CC и при длительном лечении (> 16 нед.). Схемы на основе IFN противопоказаны больным с тяжелым поражением печени (оценка В или С по Чайлду—Пью, MELD > 18), поскольку они могут дать высокую частоту серьезных нежелательных явлений (НЯ) (в частности, бактериальных инфекций) [31, 32].

Сочетание PegIFN, RBV и ингибиторов протеазы первого поколения боцепревира и теллапревира повышает эффективность схем на основе IFN у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. К сожалению, у больных с циррозом частота ответа невелика, особенно у тех, кто ранее не отвечал на терапию (частая картина у пациентов в списке ожидания ТП) [33]. К тому же эта схема связана с относительно высокой частотой тяжелых НЯ у пациентов с явным циррозом (45,2 и 32,7 % для теллапревира и боцепревира соответственно) [34]. К переменным, независимо связанным с возникновением тяжелых НЯ (ин-



фекций, клинической декомпенсации), относятся низкое число тромбоцитов (< 100 000/мл как маркер портальной гипертензии) и низкий уровень альбумина (< 35 г/л как маркер нарушенной функции печени). Поэтому эти препараты больше не должны использоваться у пациентов, ожидающих ТП.

В качестве альтернативы в сочетании с PegIFN и RBV предлагаются ингибитор протеазы симепревивир (генотипы 1 и 4), ингибитор полимеразы NS5B софосбувир или ингибитор NS5A даклатасвир. Данные по этим препаратам доступны у пациентов с компенсированным циррозом (в основном, ранее не леченным); более высокую частоту УВО удавалось получить при сочетании PegIFN, RBV и софосбувира [35].

*Схемы без IFN.* В ноябре 2013 г. поступили первые сообщения о безопасности и об эффективности пероральных схем IFN (софосбувир + RBV) у пациентов с компенсированным циррозом и ГЦР, ожидающих ТП. В этом открытом исследовании II фазы 61 пациент с инфекцией, вызванной HCV генотипов 1 и 4, получал лечение вплоть до 48 нед. во время ожидания ТП (медиана 17 нед.) [36]; у 46 из них была выполнена ТП. Эффективность по протоколу была оценена у 43 пациентов с уровнем РНК HCV < 25 МЕ/мл на момент ТП. Из них 30 (70 %) человек достигли УВО<sub>12</sub> после ТП, что означает отсутствие рецидива инфекции. Длительность периода неопределяемой РНК HCV перед ТП была лучшим прогностическим фактором ответа (неопределяемая РНК HCV > 30 дней подряд). Это исследование для подтверждения концепции показало, что схема без IFN, назначаемая на несколько недель перед ТП, предупреждала инфицирование HCV трансплантата у большинства пролеченных пациентов. Безопасность и переносимость этой схемы были хорошими: наиболее часто отмечаемые НЯ были легкими, и только 1 пациент прекратил лечение в связи с анемией, которую связали с RBV.

Есть данные об использовании других комбинаций препаратов без IFN, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной практике у пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом (не обязательно ожидающих ТП). Так, сочетание софосбувира и ледипасвира с RBV в течение 12 или 24 нед. оценивалось у пациентов с HCV генотипа 1 или 4 с компенсированным (оценка А по Чайлду—Пью) или декомпенсированным (оценка В или С по Чайлду—Пью, до 12 баллов) циррозом [30]. У пациентов с оценкой А по Чайлду—Пью частота УВО<sub>12</sub> превысила 95 % у ранее не леченных и леченых больных независимо от длительности лечения. У пациентов с декомпенсированным циррозом предварительный анализ показал частоту УВО<sub>12</sub> > 85 % (при оценке по Чайлду—Пью как В, так и С) независимо от длительности лечения. К 4-й неделе после лечения у <sup>2</sup>/<sub>3</sub> пациентов с декомпенсированным циррозом оценка MELD улучшилась на 1–8 баллов. Профиль безопасности этого сочетания был хорошим, и большинство серьезных НЯ, включая смерть, не было связано с исследуемыми препаратами. Исследование эффективности и безопасности сочетания усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира с RBV у лиц с компенсированным циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1, показало частоту УВО<sub>12</sub> около 95 % [37]; чуть ниже (~ 85–90 %) эффектив-

ность была у пациентов с низким числом тромбоцитов (< 100 000/мл) и низким уровнем альбумина (< 35 г/дл). Таким образом, эту комбинацию препаратов можно использовать у пациентов с компенсированным циррозом и ГЦР, ожидающих ТП. Сочетание софосбувира и симепревира с RBV и без него оценивалось в реальной клинической практике в больших когортах, включающих значительное количество больных с циррозом [38]. У пациентов с инфекцией HCV генотипа 1 и компенсированным циррозом частота УВО<sub>4</sub> была около 90 %. Предварительный анализ данных 81 пациента с декомпенсированным циррозом, инфицированного HCV генотипа 1, показал частоту УВО<sub>4</sub> 75 % при хорошем профиле безопасности. Сочетание софосбувира, даклатасвира и RBV также продемонстрировало высокую эффективность в исследованиях II фазы, включавших небольшое количество пациентов с компенсированным циррозом, и может использоваться при всех генотипах HCV [39].

### Рекомендации

- Для снижения риска рецидива гепатита С кандидатов на ТП нужно лечить до операции (**степень I**).
- Подавление вирусной (HCV) нагрузки может улучшить функцию печени или до (**степень II**), или после ТП (**степень III**).
- Новые противовирусные схемы без IFN лучше переносятся и вселяют надежду в отношении пациентов с декомпенсированным циррозом (**степень I**). Софосбувир, ледипасвир и даклатасвир могут использоваться у пациентов с декомпенсированным поражением печени (симепревивир — у пациентов с оценкой В по Чайлду—Пью) (**степень II**).
- Пациентов, которых невозможно лечить до ТП, нужно лечить после нее (**степень III**).

\* Ожидает оценки Европейского агентства по лекарственным средствам.

### Алкогольное поражение печени

Алкогольное поражение печени — одно из самых частых показаний к ТП в западных странах [40]. ТП при алкогольном циррозе имеет благоприятный исход, как и при терминальном поражении печени другой этиологии [41]. Некоторые центры разработали процесс оценки кандидатов по медицинским и психическим критериям, чтобы выделить пациентов, которые могут получить наибольшее преимущество от процедуры. Для оценки необходимости и времени ТП, а также лучшего контроля алкоголизма обычно требуется воздержание от приема алкоголя как минимум на 6 мес. Риск рецидива оценивается между 15 и 40 % в разных исследованиях в зависимости от того, что понимают под рецидивом алкоголизма. Риск рецидива употребления алкоголя, по-видимому, связан с длительностью наблюдения после ТП и длительностью воздержания до нее, но эти данные остаются неоднозначными [42]. Правило 6-месячного воздержания преследует две цели: а) воздержание может

улучшить функцию печени настолько, что ТП не потребуются; б) этот период позволяет оценить дисциплинированность пациента. В то же время это правило имеет сильные ограничения: а) во многих исследованиях не найдено связи между продолжительностью воздержания перед ТП и риском рецидива; б) улучшение функции печени происходит главным образом в первые 3 мес. воздержания; в) за этот период некоторые пациенты без риска рецидива могут умереть; г) некоторые авторы считают, что риск рецидива больше связан с психосоциальными факторами, чем с длительностью воздержания, и эти факторы можно оценить до ТП. Вот почему некоторые группы выступают за нарушение правила 6 мес. [43]. Острый алкогольный гепатит (АГ) считают абсолютным противопоказанием к ТП на основании того, что пациенты с этим заболеванием употребляли алкоголь совсем недавно, а некоторое воздержание улучшит состояние многих больных. К сожалению, немало пациентов умирают за это время. У пациентов без улучшения в первые 3 мес. воздержания вероятность выжить мала [44]. При тяжелом остром АГ (оценка Мадри > 32) исход может улучшить лечение глюкокортикоидами [45]. Лилльская шкала позволяет оценить выживаемость на 7-й день после начала терапии: если оценка выше 0,45, ожидаемая выживаемость через 6 мес. меньше 30 % [46].

В результате центры трансплантации сталкиваются с дилеммой, когда поступает пациент, злоупотребляющий алкоголем с тяжелым АГ, и его состояние ухудшается, несмотря на воздержание, дополнительное питание, глюкокортикоиды и стандартные методы лечения [47]. В недавнем многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, пациентам с первым эпизодом тяжелого острого АГ, устойчивого к глюкокортикоидам, с благоприятным психосоциальным окружением и активным консультированием по поводу зависимости была проведена ТП, давшая существенное повышение выживаемости по сравнению со спонтанной ожидаемой выживаемостью; также сообщается о низкой частоте рецидивов через 2 года [48]. Это исследование требует подтверждения, прежде чем будет достигнут консенсус по показаниям к ТП в отношении периода воздержания. Но в любом случае оно подчеркивает важность психосоциальных мероприятий у таких пациентов, чтобы обеспечить долгосрочный успех ТП.

### Рекомендации

- Воздержание от приема алкоголя в течение 6 мес. перед ТП может улучшить функцию печени настолько, что необходимость в ТП отпадет, а также может улучшить дисциплинированность пациентов **(степень II-3)**.
- Пациентам с алкогольным поражением печени, которым требуется ТП, необходима психиатрическая и психосоциологическая оценка и поддержка до и после ТП **(степень III)**.
- ТП может быть предложена пациентам с острым АГ, которым не помогает лечение глюкокортикоидами. Тем не менее отбор пациентов должен быть очень строгим **(степень II-2)**.

### Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

На фоне метаболического синдрома и инсулинорезистентности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) становятся все более распространенной проблемой в развитых странах. Гистологические некротические и воспалительные изменения и фиброз могут прогрессировать до терминальной стадии поражения печени, требующей ТП. Все чаще НАЖБП и НАСГ признают показаниями к ТП на стадии цирроза и печеночной недостаточности [49]. У некоторых пациентов НАЖБП, связанная с метаболическим синдромом, может сочетаться с длительным злоупотреблением алкоголем, которое служит дополнительной причиной развития цирроза. Нужно учитывать один специфический момент: наличие сопутствующих факторов, связанных с метаболическим синдромом, требует тщательной оценки, т. к. они могут повышать риск осложнений во время операции [50]. В частности, такие состояния, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислиппротеидемия, требуют специфического лечения перед ТП или скринингом; лечение необходимо и после ТП, т. к. может возникнуть ухудшение [51]. Высока вероятность, что многие потенциальные кандидаты на ТП с НАСГ будут исключены из списка из-за сопутствующих состояний, связанных с метаболическим синдромом. Так, ограничивающим фактором для ТП может стать тяжелое ожирение, т. к. оно повышает риск инфекционных осложнений и длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и в стационаре вообще [52]. Показания к ТП у пациентов с ожирением и индексом массы тела (ИМТ) > 35 кг/м<sup>2</sup> требуют обсуждения многопрофильной группой специалистов, включая диетолога, психолога, гепатолога, анестезиолога и хирурга.

### Рекомендации

- Сопутствующие заболевания, такие как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислиппротеидемия, требуют оценки и контроля как до, так и после ТП, поскольку могут повышать заболеваемость **(степень III)**.

### Первичный билиарный цирроз

Признание урсодезоксихолевой кислоты средством лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) заметно изменило естественное течение заболевания, повысило выживаемость, и за последние десятилетия количество кандидатов на ТП с ПБЦ разительно уменьшилось. Тем не менее еще нужно выяснить эффективность этого препарата при длительном применении [53].

Показанием к ТП служит предполагаемая выживаемость больного менее 1 года; речь идет о пациентах с декомпенсированным циррозом в любой стадии и пациентах с осложненной портальной гипертензией. Неконтролируемый и непереносимый зуд, устойчивый ко всем видам лечения, включая молекулярную адсорби-

## Клинические рекомендации

рующую систему замкнутого цикла (MARS), даже изолированный, является показанием к ТП, после которой КЖ существенно улучшается [54].

### Рекомендации

- При ПБЦ показаниями к ТП служат декомпенсированное поражение печени, осложненная портальная гипертензия и неконтролируемый, непереносимый зуд, устойчивый ко всем видам лечения (**степень II-3**).

### Первичный склерозирующий холангит

Специфические показания к ТП у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — длительная тяжелая желтуха, повторные эпизоды холангита, не поддающиеся контролю антибиотиками, вторичный билиарный цирроз, осложненный портальной гипертензией, или декомпенсация и печеночная недостаточность. У таких пациентов повышен риск холангиокарциномы; распространенность превышает 10–15 % при течении ПСХ более 10 лет [55]. Иногда холангиокарциному обнаруживают только во время операции, в других случаях подозрение на нее усиливается с прогрессированием холестаза и повышением уровня углеводного антигена 19–9 (маркера опухоли), но при хирургическом вмешательстве ничего не находят. В исследованиях, проводившихся в одном центре (не многоцентровых), после ТП по поводу ПСХ в 10–20 % случаев в удаленном органе обнаруживалась холангиокарцинома, о которой никто не подозревал. Таким образом, диагноз холангиокарциномы при ПСХ может быть затруднительным или невозможным до патоморфологического исследования удаленных тканей. Подозрение на холангиокарциному при ПСХ может быть показанием к ТП, однако в поздней стадии она становится противопоказанием к трансплантации. Пациенты, которым выполнили ТП, не подозревая о наличии холангиокарциномы, обычно имеют высокий риск рецидива опухоли и плохой долгосрочный прогноз [56]. С ПСХ часто сочетаются хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); они могут протекать бессимптомно на момент ТП и не являются противопоказанием к ней. Активные ВЗК необходимо лечить до ТП. Пациентов с язвенным колитом нужно обследовать на рак толстой кишки. Лечение ВЗК и наблюдение за пациентами необходимы и после ТП [57].

### Рекомендации

- При ПСХ показаниями к ТП служат декомпенсированное поражение печени, осложненная портальная гипертензия и повторные эпизоды холангита (**степень II-3**).
- ПСХ — фактор риска холангиокарциномы, которую следует исключать с помощью лучевых методов и биологических маркеров до операции (**степень III**).
- Пациентам с ПСХ и язвенным колитом нужно ежегодно проводить колоноскопию как до, так и после ТП из-за высокого риска рака толстой кишки (**степень II-3**).

### Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) чаще встречается у молодых женщин, но может поражать и женщин более старшего возраста и иногда мужчин. Клиническая картина заболевания многообразна; классически оно представлено активным хроническим гепатитом, но может проявляться сформировавшимся циррозом, а в редких случаях принимать фульминантное течение без хронического поражения печени. Характерная черта этой болезни — хороший ответ на иммуносупрессивную терапию, включая глюкокортикоиды [58]. ТП при АИГ показана при терминальной стадии поражения печени, при острой печеночной недостаточности, при неэффективности иммуносупрессивной терапии, когда она может быть даже вредна из-за риска сепсиса [59].

### Рекомендации

- ТП показана пациентам с декомпенсированным циррозом, вызванным АИГ, не отвечающим на медикаментозную терапию, а также при фульминантном течении АИГ (**степень II-3**).

### Наследственные заболевания

Наследственные болезни — это гетерогенная группа заболеваний, возникающих у 10 из 1000 детей. При наследственных болезнях может преобладать поражение паренхимы печени (генетические холестатические нарушения, болезнь Вильсона, наследственные гемохроматозы, тирозинемия, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина) или же, несмотря на вовлечение печени, архитектура ее может быть близка к нормальной (нарушения цикла мочевины, синдром Криглера—Найяра, семейная амилоидная полинейропатия, первичная оксалурия 1-го типа, атипичный гемолитико-уремический синдром 1-го типа). Для первой группы осложнения со стороны печени служат основными показаниями к ТП, тогда как вторая группа — с внепеченочными проявлениями — является основной причиной заболеваемости и смертности при сохранной функции печени [60].

**Болезнь Вильсона.** Поражение печени может проявляться острой печеночной недостаточностью в сочетании с гемолизом и почечной недостаточностью или давать подострую либо хроническую печеночную недостаточность, которая может прогрессировать до терминальной стадии. Пациентам назначают комплексообразующие средства (пеницилламин, триентин, тетраиомолибдат) или соли цинка (для блокирования всасывания меди в кишечнике) [61]. ТП показана в острой ситуации или при прогрессировании заболевания до терминальной стадии. При прогрессировании на фоне лечения необходимо исключить несоблюдение пациентом режима и неправильную дозировку препаратов. У пациентов с неврологическими нарушениями ТП может уменьшить поражение головного мозга с полным выздоровлением в 57–77 % случаев [62, 63]. Тем не менее при длительно текущих неврологических

нарушениях состояние вряд ли улучшится; сообщалось о тяжелом ухудшении у таких пациентов с более низкой выживаемостью, чем у лиц только с поражением печени. Поэтому у кандидатов на ТП с нервно-психическими нарушениями обязательна консультация невролога и психиатра.

**Наследственные гемохроматозы.** В общей сложности только 1 % пациентов с наследственными гемохроматозами выполняется ТП по причине декомпенсации печени. У этих пациентов повышен риск ГЦР по сравнению с больными с циррозом, возникшим по другим причинам [64]. В связи с этим еще одним показанием к ТП служит развитие ГЦР на фоне цирроза, вызванного наследственным гемохроматозом.

Основное лечение наследственных гемохроматозов — кровопускание — безопасная и эффективная процедура [65]. Кровопускания рекомендованы, если уровень сывороточного ферритина превышает 1000 нг/мл; обычно начинают с 500 мл/нед. и повторяют процедуру до тех пор, пока содержание железа не нормализуется (сывороточный ферритин < 50 нг/мл), наблюдая при этом за гематокритом (изменение < 20 % между кровопусканиями).

Перегрузка железом отражается в первую очередь на печени, но может приводить и к поражению многих других органов: сердца, поджелудочной железы, половых желез, кожи и суставов. Клиническая картина представлена циррозом, кардиомиопатией, сахарным диабетом, артритом, гипогонадизмом и пигментацией кожи. Учитывая риск кардиомиопатии, кандидатам на ТП проводят интенсивное кардиологическое обследование. Исход ТП при наследственных гемохроматозах хороший: 1- и 5-летняя выживаемость составляет 80,7 и 74 % соответственно. Основные причины смерти после ТП — инфекции (45 %) и осложнения со стороны сердца (22 %) [66].

**Первичная оксалурия 1-го типа.** Это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефектом аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, из-за которого меньше глиоксилата переходит в глицин. Избыток глиоксилата, в свою очередь, превращается в оксалат, который образует нерастворимые соли кальция, накапливающиеся в почках и других органах [67]. Распространенность первичной оксалурии 1-го типа составляет 1–3 случая на 1 000 000 человек. Естественное течение первичной оксалурии 1-го типа характеризуется постепенным снижением функции почек вследствие прогрессирующего нефролитиаза и нефрокальциноза вплоть до терминальной стадии поражения почек и/или осложнениями системного оксалоза [68]. Ранняя диагностика и начало лечения могут предотвратить почечную недостаточность. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) стимулирует путь превращения глиоксилата в глицин, уменьшая образование оксалата.

Лечение пиридоксином помогает примерно 10–30 % пациентов с первичной оксалурией 1-го типа. Изолированная ТП восстанавливает экскрецию оксалата, но часто возникают рецидивы и, во многих случаях, отторжение трансплантата. Возможный подход — упреждающая ТП до развития терминального поражения почек и системного оксалоза, т. к. ТП устраняет метаболический дефект и предотвращает почечную недостаточность. Еще

один вариант — комбинированная трансплантация и почек, и печени. Вопрос выбора оптимального подхода и времени вмешательства до настоящего времени не решен [69, 70].

**Семейная амилоидная полинейропатия (САП).** Это прогрессирующее дегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Его вызывает мутация гена транстриетина (одного из преальбуминов), которая чаще всего приводит к единственной замене аминокислот — валина на метионин в позиции 30. Транстриетин плазмы синтезируется в основном печенью; мутантные формы транстриетина служат белками-предшественниками волокон амилоида, который образует аморфные агрегаты в тканях пациента. Характерно внеклеточное отложение амилоида. Клинические проявления связаны главным образом с прогрессирующей периферической и вегетативной полинейропатией, которая вызывает потерю чувствительности, парезы и вегетативные нарушения. Ткань печени пациентов с транстриетиновой САП имеет нормальные структуру и функции, за исключением выработки амилоидогенного варианта транстриетина. При наличии симптомов ТП должна быть предложена пациенту как можно раньше, т. к. выживаемость после ТП значительно выше, чем без нее [71]. При раннем начале болезни исход, как правило, благоприятный [72]. Исход ТП у пациентов с САП, не связанной с заменой валина на метионин в позиции 30, хуже, чем у пациентов с САП, вызванной этой мутацией [72]. Общая выживаемость таких больных через 5 лет, по сообщениям, превышает 80 % [71, 73, 74].

В поздней стадии заболевания ТП не улучшает состояние [75]. Обследование перед ТП должно учитывать возможность кардиомиопатии, вызванной отложением волокон амилоида, которая может ухудшить исход после ТП [76]. Благодаря тому, что мутация локализуется в печени, но не нарушает ее функцию, часто применяют ТП по принципу домино. При этом удаленная печень пациента с САП будет пересажена другому пациенту — с терминальной стадией поражения печени. Таким образом, пациент получит печень, вырабатывающую мутантный транстриетин, но отложения амилоида возникнут еще очень не скоро.

Трансплантация по принципу домино используется в основном у пациентов с меньшей продолжительностью жизни или большей вероятностью рецидива заболевания печени. На сегодня описано несколько случаев развития полинейропатии с подтвержденным отложением амилоида через 7–9 лет после ТП по принципу домино [77]. Тем не менее амилоидная полинейропатия, приобретенная в ходе ТП по принципу домино, может быть обратима путем повторной ТП [78].

#### Рекомендации

- ТП показана при наследственных заболеваниях как с повреждением паренхимы печени, так и вовлекающих печень, но имеющих главным образом внепеченочные проявления (**степень II–3**).



- Если генетический дефект отражается на других органах, показания к ТП менее очевидны и должны обсуждаться в экспертном центре (**степень III**).
- При болезни Вильсона ТП показана при острой печеночной недостаточности или в терминальной стадии поражения печени. ТП может как улучшить, так и ухудшить неврологический статус. Перед ТП обязательно проводится неврологическое обследование (**степень III**).
- Наследственный гемохроматоз может быть показанием к ТП, особенно при наличии ГЦР. Перед ТП необходимо тщательное кардиологическое обследование с учетом возможной кардиомиопатии, связанной с перегрузкой железом (**степень III**).
- Время и подход к ТП при первичной оксалурии 1-го типа в настоящее время не определены. При трансплантации почек возможен рецидив болезни; один из способов справиться с этим — комбинированная трансплантация печени и почек до развития почечной недостаточности (**степень III**).
- ТП при САП должна быть предложена, как только появляются симптомы. Исход ТП будет хорошим, если выполнить ее, не дожидаясь поздней стадии заболевания. Часто проводится ТП по принципу домино. У реципиентов печени пациента с САП симптомы полинейропатии могут появиться раньше, чем у самих пациентов с САП. Тем не менее симптомы могут быть устранены путем повторной ТП (**степень III**).

### *Лечение пациентов с циррозом и злокачественными новообразованиями печени*

#### *Гепатоцеллюлярный рак*

ГЦР — самая частая из первичных злокачественных опухолей печени. ТП имеет смысл при раннем неоперабельном ГЦР, особенно при наличии хронического поражения печени. Когда при отборе пациентов для ТП применяются Миланские критерии (единичная опухоль диаметром < 5 см или до 3 узлов диаметром < 3 см каждый), результаты могут быть отличными с 5-летней выживаемостью более 70 % [79]. Позднее Yao et al. [80] показали, что безрецидивная выживаемость пациентов с одной опухолью диаметром менее 6,5 см или несколькими узлами (самый большой диаметром < 4,5 см) и суммой диаметров всех узлов менее 8 см (так называемые критерии Калифорнийского университета в Сан-Франциско [критерии UCSF]) ненамного отличается от таковой у пациентов, отобранных по Миланским критериям. Описаны и другие критерии, в т. ч. критерии плохого прогноза, такие как уровень АФП > 500 нг/мл или повышение его на 15 нг/мл в месяц [81]. Недавно Divoux et al. [82] описали новую модель — модель АФП, которая учитывает количество и размер узлов и уровень АФП. У пациента с АФП ≤ 2 риск рецидива после ТП низок, а 5-летняя выживаемость достигает 70 %. Это позволяет пациентам, которые не проходят по Миланским критериям, все же получить донорскую печень с очень хорошим исходом. Однако Миланские

критерии остаются главным ориентиром при отборе на ТП пациентов с ГЦР и основой для сравнения с другими предложенными критериями. Что касается роли лечения в целях снижения стадии опухоли, 5-летняя выживаемость после ТП и успешного лечения должна быть сравнима с выживаемостью больных ГЦР, которые проходят по критериям для ТП без необходимости понижающей стадии терапии [83]. Более того, поскольку частота выбывания из списка ожидания ТП по причине прогрессирования ГЦР составляет около 15–30 %, переходную терапию и терапию, снижающую стадию опухоли, нужно предлагать всем пациентам с предлагаемым ожиданием ТП более 6 мес. [84, 85].

В отсутствие цирроза ГЦР развивается редко, и в этом случае Миланские критерии неприменимы для определения, подходит ли пациент для ТП. В целом пациенты с неоперабельным ГЦР без цирроза и пациенты, у которых возник внутripеченочный рецидив ГЦР после резекции, могут считаться подходящими кандидатами для ТП, если доказано отсутствие метастазов и прорастания опухоли крупных сосудов. Недавний анализ Европейского регистра трансплантации печени (ELTR) показал, что при хорошем отборе пациентов 5-летняя выживаемость составляет 50–70 %. Важными показателями плохого исхода служат прорастание опухолью крупных сосудов, вовлечение лимфоузлов и временной промежутков менее 12 мес., когда ТП используется во спасение при внутripеченочном рецидиве после предшествующей частичной резекции печени [86].

#### *Холангиокарцинома*

Холангиокарцинома — второй по распространенности вид рака среди первичных опухолей печени, на нее приходится 5–20 % случаев. ТП при холангиокарциноме остается спорным вопросом из-за высокого риска рецидивов [87]. Протокол, сочетающий в себе неoadъювантную химио- и лучевую терапию с ТП, был впервые применен у пациентов с неоперабельной портальной холангиокарциномой [88]. Результаты подтвердили, что этот подход дает намного меньшую частоту рецидивов и более длительную выживаемость, чем другие методы лечения [89]. При внепеченочной холангиокарциноме терапия выбора — хирургическая резекция; ТП может быть эффективна при перипортальной холангиокарциноме с безрецидивной 5-летней выживаемостью 65 % у отдельных пациентов [90]. Несмотря на это, протоколы ТП при холангиокарциноме не сильно распространены и доступны только в рамках нескольких программ трансплантации.

#### *Другие злокачественные опухоли печени*

Другие злокачественные новообразования печени без метастазов за пределы органа, например фиброламеллярный ГЦР и эпителиоидная гемангиоэндотелиома, с успехом лечатся с помощью ТП. По данным крупнейшего обзора ТП при гемангиоэндотелиомах, результаты были отличными: безрецидивная выживаемость в течение 1, 5 и 10 лет после ТП составила 90, 82 и 64 % соответственно [91].

### Метастазы в печени

Традиционно метастазы опухолей в печени считались не лучшим показанием к ТП, хотя некоторые центры выполняют такие операции параллельно с химио- и лучевой терапией. При метастазах нейроэндокринных опухолей ТП может быть показана пациентам с массивной гепатомегалией, выработкой гормонов, недоступностью других эффективных методов лечения, диффузными метастазами в печени, медленно растущей опухолью и пациентам без внепеченочной патологии [92]. Основное преимущество ТП в этих случаях — значительное улучшение КЖУ у многих пациентов с альтернативой паллиативной терапии, а иногда и полное излечение. Метастазы других опухолей в настоящее время считают противопоказанием к ТП.

Вопрос ТП при неоперабельных метастазах в печени рака толстой кишки остается спорным. Исследование, проведенное в одном из норвежских центров, показало 5-летнюю выживаемость 60 % без долгосрочной безрецидивной выживаемости [93]. К этим результатам следует относиться с осторожностью; более того, использование донорских органов в условиях дефицита весьма неоднозначно.

В настоящее время в Европе идет рандомизированное контролируемое исследование, цель которого — выяснить, может ли дать ТП у избранных пациентов с метастазами в печени рака толстой кишки значительное удлинение жизни и улучшение ее качества по сравнению с пациентами, которым выполняют резекцию (NCT01479608).

### Рекомендации

- ТП у пациентов с ГЦР, проходящих по Миланским критериям, дает отличный исход. Расширение этих критериев допустимо при сравнимой безрецидивной выживаемости. Все новые модели нужно сравнивать с Миланской моделью (**степень I**).
- ТП обычно не рекомендуется при холангиокарциноме или сочетании последней с ГЦР, поскольку результаты, по данным публикаций, неудовлетворительные. При перипортальной холангиокарциноме ТП может быть предложена в центрах с клиническими исследовательскими протоколами, включающими адьювантную или неoadьювантную терапию (**степень II-3**).
- ТП может быть предложена пациентам с фиброла-меллярным ГЦР и эпителиоидной гемангиоэндотелиомой (**степень II-3**).
- При метастазах в печени других опухолей, в частности нейроэндокринных, ТП может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов и проводиться только в экспертных центрах с опытом ТП при таких показаниях (**степень II-3**).
- Метастазы в печени рака толстой кишки обычно служат противопоказанием к ТП; она может быть предложена тщательно отобранным пациентам в рамках исследований и проводиться только в экспертных центрах с опытом ТП при таких показаниях (**степень II-3**).

### Сопутствующие заболевания

Все потенциальные кандидаты на ТП должны пройти полное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания. Возрастного лимита для реципиентов обычно нет, но пациенты старше 65 лет нуждаются в многопрофильной оценке для исключения сопутствующих заболеваний. ТП успешно выполнялась лицам старше 70 лет, но у них повышен риск сердечно-сосудистых осложнений [94]. Сегодня пациентам старше 65 лет ТП выполняют чаще, т. к. результаты сравнимы с таковыми у более молодых. Тенденция к увеличению возраста кандидатов на трансплантацию связана как с демографическими изменениями, т. е. старением общества, так и с изменением эпидемиологии поражения печени. Некоторые группы специалистов полагают, что физиологический возраст важнее хронологического [95, 96]. Окончательное решение о включении в список пациента 65–70 лет и старше должно приниматься после тщательного многопрофильного обсуждения.

### Сердечно-сосудистая система

У пациентов с циррозом описано увеличение сердечного выброса. Более того, отмечается скрытая дисфункция, в т. ч. сниженная сократимость миокарда в сочетании с систолическими и диастолическими нарушениями и электрофизиологическими отклонениями. Этот синдром носит название цирротической кардиомиопатии [97].

Несмотря на то что оценка сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место в процессе обследования, идеального способа оценить ее функцию нет и на попытки сделать это тратится множество ресурсов. Традиционно факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с поражением печени связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС), и эти факторы могут использоваться как маркеры для тщательной предоперационной оценки коронарного риска [98]. Для исключения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний всем кандидатам на ТП проводят ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ. Если у пациента несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и он старше 50 лет, необходимо провести сердечно-легочную пробу с физической нагрузкой для выявления бессимптомной ИБС. У многих пациентов с поражением печени выносливость при выполнении аэробных упражнений заметно снижена. У больных, которым выполняют ТП, анаэробный порог, измеряемый при пробе с физической нагрузкой, связан с длительностью послеоперационной госпитализации и выживаемостью [99]. При подозрении на ИБС во время обследования пациентов с высоким риском необходимо провести коронарную ангиографию.

При эффективном лечении ИБС до трансплантации выживаемость пациентов с обструктивной ИБС и без нее отличается незначительно [100]. На сегодня многоцентровых исследований влияния ИБС на исходы ТП нет.

### Рекомендации

- Пациенты с показаниями к ТП должны пройти полное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания (**степень III**).
- Возрастного порога для кандидатов на ТП нет, учитывая хорошие исходы у пожилых пациентов. Тем не менее у пожилых пациентов всегда должно проводиться многопрофильное обследование для исключения сопутствующих заболеваний (**степень III**).
- Всем кандидатам на ТП выполняют ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ (**степень II-3**).
- Пациентам со множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и пациентам старше 50 лет нужно проводить сердечно-легочную пробу с физической нагрузкой. Если целевая ЧСС не достигнута при стандартной нагрузке, методом выбора служит фармакологический стресс-тест (**степень II-3**).

### Дыхательная система

Для оценки состояния дыхательной системы всем кандидатам на ТП рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания и рентгенографию грудной клетки. При подозрении на гепатопульмональный синдром или портопульмональную гипертензию выполняют дальнейшее обследование [101].

Гепатопульмональный синдром обнаруживается у 10–17 % пациентов с циррозом и характеризуется расширением внутрилегочных сосудов, особенно в нижних отделах легких. Он приводит к гипоксемии и может требовать оксигенотерапии. Поскольку после ТП шунты закрываются, этот метод является единственным радикальным методом лечения. Гепатопульмональный синдром диагностируют путем вычисления альвеолярно-артериального градиента парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ) и проведения ЭхоКГ с контрастированием [102]. Тяжесть гепатопульмонального синдрома не связана с тяжестью поражения печени и может быть отдельным показанием к ТП. Важно правильно оценить тяжесть гепатопульмонального синдрома, т. к. пациенты с  $PaO_2 < 50$  мм рт. ст., которое не меняется при вдыхании 100% кислорода, имеют риск развития необратимой дыхательной недостаточности в послеоперационный период и высокий риск смерти во время операции [103]. Следует также помнить, что у большинства пациентов с гепатопульмональным синдромом имеет место ухудшение дыхательной функции в первые дни после ТП вследствие самой операции, а улучшение с исчезновением гепатопульмонального синдрома может занять месяцы [104].

Портопульмональная гипертензия отмечается у 2–8 % пациентов с циррозом. Нарушение ангиогенеза и легочная гипертензия могут объясняться изменением равновесия между сосудорасширяющими и сосудосуживающими препаратами [105]. Портопульмональную гипертензию следует заподозрить при систолическом давлении в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. при ЭхоКГ; диагноз подтверждается катетеризацией правых отделов сердца. Умеренная (среднее давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт. ст.) и

тяжелая ( $\geq 45$  мм рт. ст.) портопульмональная гипертензия связана с повышенной смертностью после ТП. В исследовании с участием 12 пациентов со средним давлением в легочной артерии 34–60 мм рт. ст., которым выполнили ТП, умерло 5 человек — все в течение 1 мес. после ТП [106]. Лечение портопульмональной гипертензии до ТП требует ранней диагностики и терапии препаратами, расширяющими легочные сосуды. Недавно показано, что легочную гемодинамику улучшает лечение эпопростенолом (простациклин), или аналогами простациклина (илопрост, трепростинил), или антагонистами эндотелиновых рецепторов, или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил). Несколько случаев ТП у пациентов, получавших эти препараты, было признано эффективными, однако долгосрочные результаты пока неизвестны [107]. Таким образом, ТП можно рассматривать у пациентов с портопульмональной гипертензией, отвечающих на терапию препаратами, расширяющими легочные сосуды, при среднем давлении в легочной артерии не более 35 мм рт. ст.

Ключевой момент в лечении портопульмональной гипертензии — тщательное наблюдение во время операции, чтобы не допустить правожелудочковой недостаточности из-за резкого подъема давления в легочной артерии или внезапного повышения преднагрузки правого желудочка. При большом опыте хирургов и анестезиологов пациенты с портопульмональной гипертензией могут быть кандидатами на ТП [108].

### Рекомендации

- Необходима оценка функции дыхания, в особенности наличия и стадии гепатопульмонального синдрома и портопульмональной гипертензии (**степень II-3**).
- Гепатопульмональный синдром служит показанием к ТП (**степень II-2/3**).
- ТП может быть выполнена пациентам с портопульмональной гипертензией, если они отвечают на терапию препаратами, расширяющими легочные сосуды, при среднем давлении в легочной артерии до 35 мм рт. ст. (**степень II-2/3**).

### Функция почек

У пациентов с циррозом и почечной недостаточностью риск смерти повышен в 7 раз, 50 % из них умирают в течение месяца после операции [109], поэтому оценка функции почек имеет очень большое значение при обследовании кандидатов на ТП. Гепаторенальный синдром (обычно обратимая причина почечной недостаточности) следует отличать от других причин острой почечной недостаточности, таких как сепсис, гиповолемия и поражение паренхимы почек.

Под острой почечной недостаточностью понимают снижение функции почек, проявляющееся абсолютным повышением уровня сывороточного креатинина до как минимум 0,3 мг/дл или повышение его на 50 % (в 1,5 раза) от исходного в течение 48 ч. Хроническое поражение почек определяется как расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин (ее вычисляют

по формуле модификации рациона при болезнях почек 6 [110]) в течение более 3 мес.

Оценка выделительной функции у пациентов с циррозом может представлять трудности [111], поэтому при принятии решения применяют пробу с инулином или другим экзогенным маркером выделительной функции и биопсию почек.

У пациентов с терминальной стадией поражения печени и СКФ < 30 мл/мин или гепаторенальным синдромом, требующим гемодиализа в течение более 8–12 нед., а также больных, у которых биопсия почек выявляет фиброз более 30 % и гломерулосклероз, имеет смысл трансплантация сразу и печени, и почек [112]. Вопрос необходимости комбинированной трансплантации печени и почек у пациентов с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин вызывает споры. Приходится искать компромисс между риском ухудшения функции почек после ТП как следствием самой операции и токсичности препаратов и дефицитом донорских почек.

### Рекомендации

- Гепаторенальный синдром не является противопоказанием к ТП (**степень II-2**).
- При тяжелом и необратимом хроническом поражении почек может потребоваться трансплантация и печени, и почек (**степень II-2**).

### Оценка питательного статуса

Цирроз печени связан с нарушением питания; почти у 77 % пациентов с терминальной стадией поражения печени имеет место кахексия [113]. В свою очередь, истощение связано с низкой выживаемостью после ТП; наибольший риск плохого исхода у пациентов с ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> [114]. При терминальной стадии поражения печени порой сложно оценить общее состояние и питательный статус. Классические клинические и биологические показатели (ИМТ, преальбумин и т. п.) могут быть неприменимы при тяжелой печеночной недостаточности. Недавно несколько авторов отметили влияние оценки саркопении, которая проводится путем измерения поперечника поясничной мышцы при КТ, на заболеваемость и смертность после ТП [115]. Необходимы дополнительные исследования, которые позволят разработать специфические показатели питательного статуса при циррозе. Важную роль может играть коррекция питания перед ТП, но достичь этой цели бывает очень непросто. На сегодня исследования не могут выявить способа коррекции питания, который дал бы убедительные преимущества [116]; специфического протокола по питанию пациентов с циррозом, ожидающих ТП, не разработано [117]. Что касается лиц с высоким ИМТ, исходы ТП, по-видимому, хуже при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> по сравнению исходами у пациентов с нормальной массой тела [114]. Более того, у пациентов с ожирением и признаками метаболического синдрома часто имеет место сахарный диабет. Поэтому у таких больных выше риск сахарного диабета после ТП и сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет и дислипотеидемию перед ТП лечат, как у обычных пациентов.

### Оценка состояния костей

Остеопороз — частое явление у пациентов с циррозом, особенно при хроническом холестазах [118]. Денситометрия костей позволяет оценить риск патологических переломов и начать профилактические мероприятия. Основные факторы риска поражения костей у пациентов с циррозом — женский пол, низкий ИМТ и табакокурение. Денситометрия костей должна входить в план обследования всех кандидатов на ТП [119].

### Рекомендации

- У пациентов с циррозом сложно оценить питательный статус. Толщина и площадь поясничной мышцы коррелируют с плохим исходом (**степень II-2**).
- Показана коррекция питательного статуса, но протоколов для этого пока не разработано (**степень III**).
- Поскольку остеопороз связан с циррозом, в план обследования кандидатов на ТП должна входить денситометрия (**степень III**).

### Иммунная система

В последнее время обсуждается роль донор-специфических аллоантител к HLA (DSA) в развитии острого и хронического отторжения, опосредованного антителами, и различных гистологических повреждений, таких как фиброз, рецидив заболевания, осложнения со стороны желчных путей и т. д. Корреляция между пороговым значением DSA и повреждением печени и, тем более, исходом ТП пока неясна [120]. DSA — важный инструмент, но необходимы исследования, чтобы понять, как его использовать.

### Рекомендации

- Наличие DSA связано с острым и хроническим отторжением, опосредованным антителами, и рядом гистологических повреждений. Наиболее подходящий тест на анти-DSA и их применение в настоящее время находится в стадии изучения (**степень III**).

### Инфекции

Пациенты с циррозом восприимчивы к инфекциям, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти [121]. Скрининг на скрытые инфекции необходим, чтобы вылечить потенциально смертельную инфекцию до ТП и предупредить ухудшение после операции на фоне иммуносупрессивной терапии. Очень важно правильно оценить наличие острой или хронической инфекции у реципиента. Скрининг на инфекции у кандидатов на ТП делится на несколько уровней: а) первый проводится всем кандидатам на ТП; б) второй — только пациентам, подходящим для ТП в момент внесения в список; в) третий — пациентам с факторами риска или пациентам, прибывшим из эндемичных регионов [122].

В первый уровень входит скрининг на антитела к ВИЧ-1 и -2, серологические маркеры HCV, антитела к ви-



## Клинические рекомендации

рису гепатита А (HAV), цитомегаловирусу (CMV) и рентгенография грудной клетки [122].

Второй уровень включает скрининг на *Mycobacterium tuberculosis* (анамнез + проба Манту + тест на высвобождение IFN- $\gamma$ ), вирус Эпштейна—Барр (EBV), герпесвируса человека 8-го типа, инфекции, вызванные вирусом *varicella-zoster*, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, посев мочи, анализ кала на паразитарные инфекции (серологические маркеры *Strongyloides stercoralis* и *Treponema pallidum*, IgG к *Toxoplasma gondii*), иммуноферментный анализ с реакцией преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном, мазок на *Staphylococcus aureus* из полости носа и пазух, осмотр стоматолога [122].

Третий уровень скрининга проводится в подгруппе пациентов, исходя из анамнеза, сопутствующих заболеваний, эндемических заболеваний и местной эпидемиологической ситуации [122].

Что касается вакцинации, важно убедиться, что кандидат получил прививки против HAV и HBV, ветряной оспы, пневмококковых инфекций, гриппа и столбняка.

**Контакт с инфекциями, требующий наблюдения.** Контакт с пылью требует наблюдения на предмет аспергиллеза. Реципиентам, проживающим в эндемичных областях по лихорадке Западного Нила, требуется специфическое наблюдение с исследованием на серологические маркеры возбудителя и ПЦР.

**Контакт с инфекциями, требующий обычных мер.** Рентгенография грудной клетки проводится с целью тщательного поиска непрямых признаков бактериальной или грибковой инфекции легких, включая туберкулез. Некоторые специалисты рекомендуют выполнение кожных проб. При нормальной рентгенограмме грудной клетки и отсутствии других факторов риска системный поиск туберкулеза не проводят.

Пациентам с положительной пробой Манту следует назначить профилактическую терапию изониазидом согласно стандартным рекомендациям после тщательного обследования для исключения активной формы, которая потребует комбинированной терапии [122].

Серологический скрининг и вторичная профилактика кокцидиоидоза рекомендуются только кандидатам и реципиентам ТП, проживающим в эндемичных по этой инфекции областях.

**Инфекции, при которых ТП откладывают.** Хроническая задержка жидкости и активная бактериальная транслокация предрасполагают пациентов с циррозом к развитию инфекций мягких тканей, на которые приходится 11 % всех инфекций [123]; они могут быть вызваны как грамположительными (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci spp.*), так и грамотрицательными бактериями (*Klebsiella spp.*). Самая частая инфекция кожи у пациентов с циррозом — флегмона; частота рецидивов при ней составляет 20 % [124].

**Инфекции, при которых ТП противопоказана.** У пациентов с циррозом может спонтанно возникать бактериемия, вызванная инфекциями кожи, легких или мочевых путей. Хотя временная бактериемия, связанная с инвазивными

терапевтическими процедурами, такими как чрезартериальная химиоэмболизация и чрескожная склеротерапия, встречается относительно часто, риск клинического воздействия не оправдывает антибиотикопрофилактики [125].

Пневмония — третья ведущая причина инфекций у пациентов с циррозом [126, 127], при этом риск бактериемии у них выше, чем у здорового населения [128]. Внебольничную пневмонию часто вызывает *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [129]. При циррозе рекомендуется введение пневмококковой вакцины.

Кандидемия — частое явление у пациентов с хроническим поражением печени, и в частности с ПСХ; она выявляется почти в 44 % образцах желчи при ПСХ, особенно у пациентов с доминирующими стриктурами [130, 131].

Наличие инвазивной грибковой инфекции, например аспергиллеза, является противопоказанием к ТП; реципиент должен получать лечение вплоть до радиологического, клинического и микробиологического выздоровления [132].

До появления антиретровирусных препаратов противопоказанием к ТП была ВИЧ-инфекция. Причиной тому был плохой прогноз этой инфекции при естественном течении. Создание высокоактивных антиретровирусных средств стало терапевтическим прорывом, и прогноз ВИЧ-инфекции значительно улучшился. Прогрессирование хронических гепатитов В и С, по-видимому, идет быстрее у пациентов со смешанной инфекцией, у многих из них развивается угрожающий жизни цирроз печени. Пациентам с контролируемой ВИЧ-инфекцией, отсутствием признаков СПИДа и числом лимфоцитов CD4 > 100–150/мкл выполнять ТП можно. Если смешанная инфекция, вызванная HBV и ВИЧ, считается хорошим показанием к ТП, то показания при смешанной инфекции, вызванной HCV и ВИЧ, неоднозначны из-за тяжести рецидивов гепатита С у таких больных [133]. В недавнем проспективном многоцентровом исследовании изучалась выживаемость пациентов и трансплантатов у 89 участников со смешанной инфекцией, вызванной HCV и ВИЧ, по сравнению с 235 пациентами, инфицированными только HCV, и всеми реципиентами печени в США в возрасте 65 лет и старше. Среди лиц со смешанной инфекцией, вызванной HCV и ВИЧ, независимыми прогностическими факторами потери трансплантата были более старший возраст, нарушение функции почек, требующее комбинированной трансплантации печени и почек, и ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup> [134]. Применение высокоэффективных схем без IFN для лечения гепатита С (как до, так и после ТП), скорее всего, изменит исход у этих пациентов, и смешанная инфекция, вызванная HCV и ВИЧ, станет стандартным показанием к ТП.

### Рекомендации

- Перед ТП обязательно проводится скрининг на бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Наличие активной инфекции служит противопоказанием к ТП (**степень III**).
- Время профилактики определяется CMV-статусом донора или реципиента (**степень II-3**).

### Анатомическая оценка

Хирург должен быть предупрежден о типе васкуляризации касательно печеночной артерии и основной портальной системы у реципиента. С помощью КТ с контрастированием необходимо проверить наличие портокавальных шунтов (их лигируют с помощью шовного материала во время операции). Печеночная ангиография показана в случае анатомических вариантов сосудов или перенесенной операции на печени.

Ранее тромбоз воротной вены считался абсолютным противопоказанием к ТП. В настоящее время с развитием методов лечения, хирургической техники и лучевых исследований он сам по себе стал показанием к ТП. В нескольких исследованиях показано, что хирургическая тромбэктомия, тромбозендовенэктомия с венозной реконструкцией, помещение венозного трансплантата, портокавальная гемитранспозиция и лучевые эндоваскулярные вмешательства могут разрешить обструкцию вен у реципиентов донорской печени. Интересно, что выживаемость пациентов с тромбозом воротной вены через 1 и 5 лет после ТП одинаковы [135]. Изолированный тромбоз воротной вены не является хирургическим противопоказанием: чтобы предупредить удлинение тромба, применяют антикоагулянты; однако в ряде случаев тромбоз всей воротной системы (включая воротную, верхнюю брыжеечную, селезеночную вены) может быть противопоказанием к ТП.

Оценка анатомии желчных путей особенно важна у пациентов, которые получают печень живого донора; это достигается неинвазивным путем с помощью МРТ или МР-холангиопанкреатографии либо инвазивным — с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

В конце оценки обязательно проводятся консультации хирурга и анестезиолога, чтобы определить операционные и послеоперационные риски.

### Рекомендации

- Обязательна анатомическая оценка реципиента, которая проводится с помощью трехфазной КТ с внутривенным контрастированием (**степень II-3**).
- Наличие тромбоза воротной вены не является противопоказанием к ТП; тем не менее, если тромбоз распространяется на всю воротно-брыжеечную систему (стадия IV по Yerdel et al.), ТП может быть невыполнима (**степень II-3**).

### Скрининг на новообразования

Наличие злокачественных новообразований в анамнезе не исключает ТП. Соответственно у каждого такого пациента необходимо оценить с онкологом выживаемость и риск рецидива через 1, 5 и 10 лет иммуносупрессивной терапии. Обычно считается, что пациенту можно выполнять ТП, если оценочный риск рецидива меньше 10 %. Более того, часто требуют 5-летнего периода без рецидивов, чтобы исключить возможный рецидив в будущем, но это во многом зависит от вида злокачественного новооб-

разования. Однако на сегодня не опубликовано согласованных данных по оптимальному подходу к кандидатам на ТП с внепеченочными злокачественными новообразованиями в анамнезе.

Скрининг на новообразования обязательно должен проводиться при оценке кандидата на ТП, учитывая его возраст, пол, характер употребления алкоголя и курение.

Для кандидатов старше 50 лет обязательно скрининг на рак толстой кишки. Если колоноскопия под общей анестезией слишком рискованна, альтернативой может стать КТ-колонография, хотя ее эффективность у пациентов с циррозом и асцитом не оценивалась. Если пациент курит или употребляет алкоголь, его обязательно обследуют на злокачественные опухоли легких, ЛОР-органов, ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря. Рекомендуется проведение назофиброскопии, осмотр ротовой полости и эзофагогастродуоденоскопия. Последнюю обычно выполняют всем кандидатам не только для скрининга на злокачественные новообразования, но и для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка.

Женщинам проводят обычное гинекологическое исследование, цитологическое исследование мазка с шейки матки и маммографию. Мужчинам скрининг на заболевания простаты осуществляют по показаниям после консультации уролога.

Важно также осмотреть кожу, учитывая, что рак кожи, кроме меланомы, редко является противопоказанием к ТП. Перед операцией проводят специальный скрининг на злокачественные новообразования и метастазы в печени, включая скантинграфию костей и КТ грудной клетки. В последнее время в обследование часто включают позитронно-эмиссионную томографию, которая позволяет выявить новообразования, не обнаруженные другими методами [136].

### Рекомендации

- Скрининг на новообразования является частью обследования кандидатов на ТП (**степень III**).
- Если пациент курит или употребляет алкоголь, показано обследование на злокачественные опухоли легких, ЛОР-органов, органов ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря (**степень II-3**).
- Излеченные новообразования в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием к ТП. Целесообразным считается 5-летний перерыв между радикальным лечением рака и ТП в зависимости от типа и стадии излеченного рака (**степень III**).

### Социальная и психиатрическая оценка, зависимости

Для оценки приверженности реципиента изучают его социальное окружение, обследуют на психические заболевания и зависимости. При печеночной энцефалопатии нейропсихологическое тестирование, КТ или МРТ головного мозга и электроэнцефалография позволяют определить обратимость нейропсихического состояния. Активное употребление алкоголя или наркотиков счита-

ют противопоказанием к ТП по многим причинам: риск рецидива, риск несоблюдения режима лечения, риск повреждения трансплантата.

При этом стабильно не принимающие наркотики, получающие для поддержки метадон опиоидзависимые пациенты в целом считаются подходящими кандидатами на ТП; частота рецидивов у них низкая [137]. Убедительных свидетельств того, что у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, получающих метадон, исходы ТП хуже, чем у лиц, не получающих метадон, нет. Однако почти  $\frac{1}{3}$  центров трансплантации печени в США требуют, чтобы пациенты прекратили прием метадона, иначе их не включают в список кандидатов на ТП [138].

Современные методы токсикологического скрининга могут дать положительный результат, если пациент употреблял марихуану до 2 мес. назад. Лица с положительным тестом на марихуану имеют такую же выживаемость, как и лица с отрицательным результатом. Исключать ли пациента, регулярно принимающего марихуану, из списка ожидания ТП, остается спорным вопросом [139, 140]. Недавнее исследование в 102 центрах трансплантации печени у взрослых в США показало, что 46,7 % центров считали ежедневное употребление марихуаны абсолютным противопоказанием, 43 % — относительным противопоказанием, а 10,3 % центров не считали его противопоказанием вовсе [141].

Когда пациентам, злоупотребляющим целым рядом психоактивных веществ, выполняется ТП, частота рецидивов достигает 27 %, но, по-видимому, это не влияет на выживаемость после ТП [142].

Частота курения до и после ТП высока; она вызывает значительную заболеваемость и смертность в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями [143], повышает частоту тромбоза печеночной артерии [144] и злокачественных новообразований ротовой полости и гортани [145]. Поэтому отказ от курения — обязательное требование для всех кандидатов на ТП.

### Рекомендации

- Для оценки приверженности реципиента и потенциальных факторов риска несоблюдения режима лечения после ТП нужно проводить социальное, психологическое и, если показано, психиатрическое обследование кандидатов на ТП (**степень III**).
- Стабильно воздерживающиеся от наркотиков, получающие метадон опиоидзависимые пациенты не должны исключаться из кандидатов на ТП (**степень II-2**).
- Отказ от курения — обязательное требование для всех кандидатов на ТП (**степень III**).

## Вопросы донорства

### Донорство органов

#### Системы согласия

В странах Европейского союза донорские органы не могут быть получены без согласия доноров и/или их родственников. Однако процесс установления этих соглаше-

ний отличается в разных государствах. Национальные правила обычно подразумевают ясно выраженное или предполагаемое согласие граждан (доноров или родственников). Существуют также смешанные решения с регистрацией в центральных базах желаний граждан или без нее. Исследование АСТОР показало, что в большинстве европейских стран действуют системы предполагаемого согласия, согласно которым не требуется явно выраженного согласия человека, чтобы стать потенциальным донором. На практике и в отсутствие такого явного желания быть донором большинство законов требует получить согласие ближайших родственников умершего на использование его органов после смерти. Несмотря на то что большая часть европейских стран имеет законы о трансплантации, основанные на принципе предполагаемого согласия, практическое применение национального законодательства, особенно в отношении роли родственников умерших в согласии или возражении против донорства, широко варьирует между странами, регионами, больницами и даже отдельными случаями и таким образом может влиять на конечную эффективность законов. Независимо от системы согласия, почти во всех странах Европы мнение ближайших родственников, как правило, запрашивают и уважают.

Законодательство, потенциал подходящих по медицинским показателям доноров, инвестиции в здравоохранение и инфраструктуру, отношение населения, культура и религия — все это может играть роль в определении количества умерших доноров органов в стране или регионе. Однако количество донаций в рамках Европейского банка органов, тканей и крови (Eurotransplant), по-видимому, показывает довольно прямое действие законодательных мер: частота донорства на миллион населения в Австрии и Бельгии (предполагаемое согласие) почти вдвое выше, чем в Германии и Нидерландах [146].

### Донорство до и после смерти

На усмотрение членов Евросоюза остается и решение, как организовать системы трансплантации: использовать только органы умерших или также поощрять донорство живых людей. Использование органов умерших высоко развито в некоторых странах Южной Европы, в то же время в некоторых странах Северной Европы больше продвижение в области донорства живых.

**Смерть мозга и остановка кровообращения.** Существуют различия и между типами донорства умерших, разрешенных и организованных внутри страны. Донорство после смерти мозга (DBD) — наиболее распространенный тип, но и донорство после остановки кровообращения (DCD) все больше используется как дополнительный источник органов для трансплантации. Эти два типа донорства органов умерших поднимают различные этические вопросы и требуют организационных установок.

**Двусторонние и многосторонние соглашения.** Некоторые страны предпочитают принимать участие в многосторонних Европейских организациях по обмену органами, таких как Eurotransplant (Австрия, Бельгия, Хорватия, Германия, Венгрия, Люксембург, Нидерланды и Словения)

или Scandiatransplant (Швеция, Финляндия, Дания, Норвегия и Исландия), и управляют списками ожидания и критериями распределения органов вместе (по крайней мере, частично). Недавно созданный Южный альянс по трансплантации предполагает такое же сотрудничество. В некоторых странах установлены соглашения о двустороннем обмене органами, например обмен определенных видов органов с соседней страной. Вот примеры таких соглашений:

- Италия и Мальта 2008–2010 гг.: 20 органов (почки, сердце, печень, части печени) из Мальты были пересажены в Италию;
- Испания и Португалия 2009 г.: 41 орган предложен Испании Португалией.

Чтобы такие обмены органами действительно работали, необходима поддержка целого ряда организационных и практических соглашений, направленных также на обеспечение соответствия статье 3(2) с) Хартии по правам человека ЕС и исключение малейшего риска незаконной торговли органами.

*Списки ожидания.* Ведение списков ожидания находится в национальной компетенции (которая может быть частично делегирована и разделена с Европейскими организациями по обмену органами). Ведение списков включает определение критериев для внесения и исключения пациентов из списка. Списки обычно делятся по типу необходимых органов (почки, печень, легкие, сердце, поджелудочная железа, тонкая кишка, комбинированные трансплантации). Отдельно ведутся детские списки.

*Непрямое влияние законодательства на трансплантацию.* Некоторые законы оказывают не прямое, но очень существенное воздействие на ТП. Например, закон, ограничивающий размер пачек парацетамола для продажи без рецепта, введенный в Великобритании в сентябре 1998 г. Появление этого закона было связано с тем, что многие люди принимали слишком большие дозы парацетамола, что увеличивало количество смертей и необходимость в ТП вследствие гепатотоксичности парацетамола. Этот закон был введен по рекомендации британского правительственного отделения, известного в настоящее время как Управление по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, и ограничивает размер упаковок парацетамола до 32 таблеток при продаже в аптеках и 16 — при продаже вне аптек.

Эти меры привели к стойкому и значительному снижению смертности от передозировки парацетамола и некоторым признакам уменьшения регистраций на ТП в центрах трансплантации за 11 лет, прошедшие с введения закона [147].

Подобного, но еще более сильного эффекта можно ожидать после предстоящего введения закона о финансировании новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения гепатита С. Более новые ПППД с упрощенными режимами дозирования и/или минимальной токсичностью при применении в разных сочетаниях могут привести к эрадикации вируса у большинства, если не всех, пациентов с гепатитом С, получающих лечение. Это область головокружительной скорости развития фундаментальных и клинических наук, но сто-

имость ПППД сегодня слишком высока, чтобы финансировать лечение в крупных масштабах. Между тем почти полная эрадикация HCV в Европе в ближайшие десятилетия означает существенное уменьшение количества пациентов, которым требуется ТП по причине гепатита С или ГЦР.

### *Распределение органов*

#### *Распределение печени в Европе*

Данные об активности ТП в Европе собираются ELTR [40], который является одним из сервисов Европейской ассоциации по трансплантации печени и кишечника (ELITA), имеющей следующие цели:

- регистрация всех операций по ТП в Европе;
- связь между европейскими центрами трансплантации печени;
- научные исследования и публикации.

В период с 1968 г. по декабрь 2012 г. ELTR собрал данные о 112 554 ТП, проведенных в 153 центрах трансплантации печени в 27 европейских странах.

В Европе активность ТП и частота донорства органов варьируют в разных странах и регионах, отражая различные системы и организации распределения органов. При этом в разных странах и регионах Европы существуют свои различия в законодательстве, частоте донорства органов, показаниях к ТП и традициях медицинской практики.

Единых правил или системы распределения органов в Европе или Европейском союзе нет. Есть несколько организаций по обмену органами, работающих в разных странах и географических областях, включая:

- Organizacion Nacional de Trasplantes (ONT) в Испании;
- NHS Blood & Transplant (NHSBT) Великобритании и Ирландии;
- Scandiatransplant (Швеция, Норвегия, Финляндия, Дания и Исландия);
- Eurotransplant (Австрия, Бельгия, Хорватия, Германия, Венгрия, Люксембург, Нидерланды и Словения); охватывает население более 112 млн человек;
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) в Италии;
- Agence de la biomédecine во Франции.

Большинство организаций имеет сходные правила с группой экстренного приоритета, в которую входят острая печеночная недостаточность и ранняя ретрансплантация, если пересаженный орган не работает, а также поражение печеночной артерии и тромбоз воротной вены. Есть сходство и в распределении органов для детей, и правилах, поощряющих разделение лучших донорских органов. Но есть и важные различия. Распределение органов может быть пациенто-ориентированным (в США и ряде европейских стран) или центро-ориентированным (другие европейские страны, включая Великобританию, Испанию и Скандинавию — Scandiatransplant). Сотрудничество между организациями, занимающимися обеспечением донорских органов, растет.

*ONT (Испания).* В Испании ТП начали делать в 1984 г., в настоящее время средняя активность организации превышает 1000 ТП в год [148]. Работает 25 бригад по ТП, из



них 4 — педиатрические. ONT оказывает серьезную поддержку в обеспечении органами, поддержку в их распределении и ведении списков ожидания на национальном уровне [149]. Испания — одна из стран с самой высокой частотой донорства органов благодаря выдающейся организации выявления доноров и обеспечения органами, которую часто называют «испанской моделью». В 2013 г. частота донорства органов умерших достигла 35,12 донора на 1 млн населения [148]. ONT организовала крупномасштабную и всеобъемлющую стратегию для достижения и поддержания важных улучшений в донорстве и трансплантации в Испании [150].

Распределение органов в Испании центро-ориентированное, т. е. все доступные органы поступают в национальный координационный центр.

Приоритет на национальном уровне отдается экстренным случаям. Органы один за другим распределяются по больницам, городам или регионам в стремлении снизить время хранения трансплантата на холоде. Решение о совместимости донора и реципиента принимается бригадой трансплантологов принимающего учреждения с помощью единых рекомендаций, разработанных при поддержке Испанского общества по трансплантации печени [151–153].

Экстренная ТП в Испании допускается в следующих двух ситуациях: 1) острая печеночная недостаточность в отсутствие заболеваний печени в анамнезе; 2) ретрансплантация в течение 7 дней после ТП (у детей — до 30 дней).

Выведение кандидатов из списка ожидания ТП в Испании не менялось в последние 5 лет; период нахождения в списке составляет 103–124 дня.

*NHSBT (Великобритания).* В Великобритании организована рабочая группа, цель которой — повысить низкую частоту донорства органов. Рекомендации рабочей группы были приняты, что привело к росту DBD на 7 % за последние 4 года. С 2007 г. количество DCD быстро увеличилось на 118 %. Общее количество донорских органов, полученных от умерших, достигло рекордного значения 1320 в 2013 г. Из них 780 были получены после смерти мозга и 540 — после остановки кровообращения [154].

В 2013 г. была проведена 871 ТП. В Великобритании работает 7 центров трансплантации. Три из них имеют программу ТП у детей. В апреле 2014 г. 512 пациентов зарегистрированы в списке ожидания ТП. В настоящее время в среднем взрослый пациент ожидает ТП 142 дня, ребенок — 78 дней.

Ключевыми фигурами в регуляции донорства, распределения органов и трансплантации в Великобритании являются NHSBT (специальное отделение Национальной системы здравоохранения) и Британская ассоциация по трансплантации (НТА). Последняя представляет собой независимый надзорный орган, который защищает права населения путем лицензирования и проверки организаций, которые хранят и используют ткани человека для трансплантации и других целей. Распределение органов в Великобритании центро-ориентированное, хотя есть планы сделать эту систему пациенто-ориентированной с национальной схемой распределения. Каждому центру соответствуют донорские зоны, основанные на количестве новых регистраций перспективных кандидатов. Это сделано, чтобы отвечать длине списка ожидания центра.

Если орган не принимают, он будет предложен по системе ротации следующему в списке центру в порядке распределения донорской печени.

Приоритет каждого центра при распределении определяется на многопрофильной встрече профессиональных трансплантологов печени по системе приоритетов, основанной на оценке UKELD (британской модели терминальной стадии заболевания печени).

Существует 9 категорий пациентов, подходящих для включения в сверхэкстренный национальный список, и этих кандидатов делят на две группы: ТП по передозировке парацетамола и ТП по другим причинам [155].

В целом для взрослых доноров печени (возраст > 16 лет или масса тела > 35 кг) и детей (возраст < 16 лет или масса тела < 35 кг) порядок распределения органов одинаков и выглядит так:

- сверхэкстренный список;
- взрослые реципиенты сочетанного трансплантата печени и тонкой кишки;
- пациенты с гепатобластомой;
- назначенный зональный центр получения;
- другие назначенные центры трансплантации печени в Великобритании и Ирландии;
- назначенные зональные центры получения органов для взрослых.

*Scandiatransplant.* Scandiatransplant — объединение всех центров трансплантации органов в Скандинавии (Швеции, Норвегии, Финляндии, Дании и Исландии). В настоящее время в рамках Scandiatransplant функционирует 5 центров трансплантации печени (два в Швеции и по одному в остальных странах, кроме Исландии). В 2013 г. у 421 умершего донора получено 362 донорских печени для проведения ТП в рамках Scandiatransplant [156, 157].

В Скандинавии не ведутся обычные списки ожидания. Используется центро-ориентированный подход, в каждом центре трансплантации есть свой список ожидания, а право на донорские органы определяется географическим положением. Для отбора пациентов на ТП используются оценки MELD и Чайлда—Пью в сочетании с клиническими и неклиническими параметрами (например, время ожидания).

Пациенты с острой печеночной недостаточностью (экстренный статус) имеют приоритет в получении донорской печени от следующего умершего донора в границах Scandiatransplant в течение 72 ч. Сверхэкстренность ситуации определяется исключительно диагнозом и клиническим состоянием. Все органы, получаемые по экстренному статусу или по просьбе, должны быть «оплачены» отправляющему центру в течение 6 мес.

Сверхэкстренный статус также применим к пациентам, которым требуется срочная ретрансплантация в пределах 14 дней после ТП вследствие первичной дисфункции трансплантата, тромбоза печеночной артерии или воротной вены.

На детские ТП приходится 5 % ТП в Скандинавии. В целях улучшения доступности органов в 2011 г. для детей, нуждающихся в трансплантации латерального сегмента печени, был организован обычный список ожидания.

DCD не практикуется в странах Scandiatransplant, кроме Норвегии.

*Eurotransplant.* Eurotransplant отвечает за распределение донорских органов в 8 европейских странах: Австрии, Бельгии, Хорватии, Германии, Венгрии, Люксембурге, Нидерландах и Словении. Эта единая международная система включает все учреждения, в которых проводится изъятие органов и трансплантация, а также лаборатории, занятые типированием тканей. В Eurotransplant распределение подчиняется различным национальным законам по трансплантации, что приводит к стандартному алгоритму распределения; система распределения донорской печени Eurotransplant основана на медицинских и логистических критериях с модификациями, согласно различным национальным законам [158].

В 2006 г. система распределения для ТП в Eurotransplant изменилась: с получения донорских органов отдельными пациентами, исходя из времени ожидания, на систему, основанную на срочности и использующую оценку MELD.

Пациенто-ориентированное распределение на основе MELD эффективно работает в 4 странах Eurotransplant: Германии, Бельгии, Нидерландах и Люксембурге, в то время как в Австрии, Словении и Хорватии эффективно центр-ориентированное распределение. В списке соответствия доноров реципиентам Eurotransplant все пациенты должны быть зарегистрированы с лабораторной оценкой MELD, которая перепроверяется центрами трансплантации через определенные промежутки времени. Если тяжесть заболевания не полностью отражается оценкой MELD, может быть запрошена исключительная MELD. Некоторые заболевания считаются стандартными исключениями и попадают в специфический для страны список.

Кроме распределения отдельным реципиентам в рамках Eurotransplant существуют приоритеты, основанные на медицинской экстренности:

- 1) высокая экстренность дает самый высокий международный приоритет;
- 2) одобренная комбинированная трансплантация нескольких органов, включая печень, кроме сочетания печень-почки.

Статус экстренности присваивается только после одобрения Eurotransplant, и пациенты в этих категориях делятся по времени нахождения в состоянии экстренности [159]. Система обеспечивает получение донорским центром следующего доступного органа той же группы крови.

В отличие от взрослых реципиентов, распределяемых по вычисленной оценке MELD, детям автоматически присваивается исходный детский эквивалент MELD, который зависит от возраста и пересматривается каждые 90 дней до ТП.

Таким образом, существуют различные системы распределения — как пациенто-, так и центр-ориентированные. Некоторые системы основаны на строгих правилах, учитывающих баллы и оценки, другие — на клиническом мнении ответственного хирурга-трансплантолога. Существующее сегодня разнообразие делает маловероятным создание единой системы распределения донорских органов в Европе в ближайшем будущем.

### *Донорство с расширенными критериями*

Успехи ТП привели к растущей потребности в донорских органах. Разрыв между спросом и предложением, рост

заболеваемости и смертности пациентов в списках ожидания подтолкнули к поиску альтернатив стандартной базе DBD. В последние 20 лет детские списки ожидания удалось успешно сократить за счет введения сегментарной ТП, включая частичную ТП от живого донора. В отношении взрослых эта техника лишь минимально увеличила количество донорских органов в западных странах. Ближайший источник, способный увеличить количество донорских органов, — доноры с расширенными критериями (ECD), которых также называют ограниченными донорами. Универсального определения ECD не существует, но к ним относится широкий спектр доноров с неблагоприятными характеристиками, традиционно связанными с худшим состоянием трансплантата и более низкой выживаемостью реципиента. К таким донорам относятся лица старшего возраста, пациенты со стеатозом, гипернатриемией, DCD и др. Трансплантация органов от DCD связана с тяжелым ишемическим и реперфузионным повреждением, которое может приводить к первичной дисфункции трансплантата, задержке его функции и ишемии желчных путей. Однако при тщательном отборе и подборе подходящих реципиентов DCD ТП может быть безопасной и эффективной [160].

Для количественной оценки риска недостаточности трансплантата ECD были разработаны специальные оценки, включая индекс донорского риска, и — позднее — оценка баланса рисков (BAR) (см. разделы с соответствующими названиями).

Для более безопасного использования и расширения количества донорских органов были созданы протоколы отбора ECD и DCD.

### *Определение доноров ECD*

Трансплантат от ECD представляет собой орган с неблагоприятными характеристиками, пересадка его связана с субоптимальными исходами, среди которых выделяют две основные категории риска: дисфункция трансплантата и возможная передача заболеваний. В категории дисфункции трансплантата можно, в свою очередь, выделить две группы: связанные с DCD и не связанные с DCD.

Определение Eurotransplant относится к категории дисфункции трансплантата [161]. Согласно этому определению, ограниченный донор печени имеет следующие признаки:

- возраст > 65 лет;
- нахождение в блоке интенсивной терапии с искусственной вентиляцией > 7 дней;
- ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>;
- стеатоз печени > 40 %;
- сывороточный уровень натрия > 165 ммоль/л;
- активность аминотрансфераз: АлАТ > 105 ед./л, АсАТ > 90 ед./л;
- сывороточный билирубин > 3 мг/дл.

### *Доноры DCD*

В последние годы возобновился интерес к DCD как источнику увеличения количества жизнеспособных трансплантатов и снижения смертности в списках ожидания. В зависимости от условий, в которых произошла смерть

**Таблица 3. Категории доноров после смерти от остановки кровообращения (с изменениями по [162, 163])**

Категория	Описание
Категория I	<b>Мертвый по прибытии.</b> От доноров категории I или любых пациентов, умерших в больнице, но неподходящих для получения паренхиматозных органов, могут быть взяты роговица, клапаны сердца, кожа, кости и т. п. Поскольку непосредственных временных ограничений по минимальному повреждению тканей нет, нет и четко определенного временного подхода к изъятию тканей
Категория II	<b>Безуспешная реанимация.</b> Это пациенты, у которых при свидетелях остановилось сердце вне больницы и которым проводилась сердечно-легочная реанимация. Если последняя оказывается безуспешной у подходящего донора, появляется возможность неконтролируемого донорства
Категория III	<b>Ожидающие остановки сердца после прекращения лечебных мероприятий.</b> С разрешения самого донора или его родственников органы могут быть изъяты после констатации смерти у пациентов с необратимым повреждением головного мозга или остановкой дыхания, у которых лечение прекращено. Смерть констатируется через определенный период (обычно 5 мин) после остановки кровообращения
Категория IV	<b>Остановка сердца после смерти головного мозга.</b> Изредка у доноров с подтвержденной смертью мозга и согласием на донорство случается остановка сердца до запланированного изъятия органов. Такие доноры могут быть источником сразу нескольких органов, если процесс уже запущен, или могут рассматриваться как доноры категории III в соответствии с обстоятельствами остановки сердца
Категория V	<b>Остановка сердца у госпитализированного пациента.</b> Эта категория добавлена в 2000 г. и повторяет категорию II, за исключением того, что остановка сердца происходит в больнице. Выделение этой категории позволяет лучше отслеживать исходы

от остановки кровообращения, DCD классифицируют по Маастрихтским критериям (табл. 3) [162, 163]. В Европе (Великобритании, Нидерландах, Испании, Бельгии и Франции) органы DCD используют наиболее активно. В большинстве стран понятие DCD основано на категории III; DCD категории II преобладают в Испании и Франции. DCD также можно разделить на два вида: контролируемое (CDCD) и неконтролируемое (UDCD). Эти два вида DCD сильно отличаются по этическим принципам, оценке, логистике, техникам изъятия органов и исходам.

Контролируемые доноры (категория II по Маастрихтским критериям) — это жертвы критического повреждения головного мозга различной этиологии, признанного несовместимым с восстановлением; при этом их состояние не отвечает формальным критериям смерти мозга, а сердечно-легочная деятельность прекращается до изъятия органов. Процедура прекращения поддержания жизнедеятельности планируется медицинским персоналом с согласия родственников пациента. Важно подчеркнуть, что это решение предшествует и независимо

от решения стать донором. У доноров категории III остановка кровообращения индуцируется путем отключения аппаратов искусственного жизнеобеспечения в палате интенсивной терапии или в операционной. У доноров категории IV со смертью мозга непредвиденная остановка сердца возникает до начала процедуры изъятия органов или же последняя задерживается до остановки кровообращения, если родственники умершего желают этого из религиозных или культурных соображений.

Контролируемое донорство у DCD происходит в присутствии специальной бригады по изъятию органов и направлено на ограничение ишемического повреждения, связанного со смертью. Процесс умирания у доноров категории III может быть связан с длительным агональным периодом с гипотонией и/или гипоксией, главным образом вызывающими ишемическое повреждение, которое может препятствовать донорству органов или приводить к дисфункции либо недостаточности пересаженного органа. В этом отношении важно понимать, что полное прекращение кровотока в печеночных артериях и воротной вене наступает до остановки сердца и дыхания [164].

Неконтролируемое донорство у DCD имеет место при неожиданной остановке сердца; по логистическим причинам, связанным со степенью ишемического повреждения, только человек, умерший в центре, в котором есть бригада для изъятия органов, может стать донором печени (категория II). Некоторые из этих логистических проблем можно преодолеть, направляя ресурсы интенсивной терапии за пределы больницы. В Мадриде и Барселоне существует сеть реанимационных бригад, которые направляют к пациентам с остановкой сердца, случившейся вне больницы. Вследствие этого частота неконтролируемого донорства становится максимальной.

Несколько групп сообщило об отличных результатах при использовании для ТП органов после контролируемого донорства. 1- и 3-летняя выживаемость трансплантатов составляла 80 и 70 % соответственно. В отношении развития внутриспеченочных стриктур желчных путей (также называют повреждением желчных путей ишемического типа или ишемической холангиопатией) группы со специфическим опытом, включая госпиталь Королевского колледжа Лондона, сообщают о частоте такого повреждения менее 3 %. Важно заметить, что это не только надежный источник трансплантатов для взрослых пациентов; в детской практике дефицит донорских органов еще выше, а пересадка органов от контролируемых DCD дает отличные результаты. Результаты программ с неконтролируемыми DCD также отличные. Испанские специалисты сообщили, что при медиане периода наблюдения 20 и 34 мес. выживаемость трансплантата и пациента составляла 70–87,5 % при частоте первичной дисфункции трансплантата и ишемической холангиопатии около 10 %. Трансплантаты от DCD неоптимальны: при сравнении со стандартными DBD выживаемость как трансплантата, так и пациента хуже. Однако при применении принципа «анализировать всех пациентов, начавших лечение» трансплантаты от DCD могут иметь преимущество перед DBD, т. к. лучше получить печень от DCD, чем ухудшение и, возможно, смерть в ожидании органа от DBD.

Более того, смертность реципиентов органов от DCD сопоставима с таковой в группах с другими хорошо из-

вестными факторами риска, такими как старший возраст, наличие гепатита С или ГЦР у реципиентов и доноров более старшего возраста. Комбинировать трансплантаты от DCD и эти факторы риска нужно с осторожностью, чтобы избежать неприемлемого риска. Поэтому врачам не стоит избегать использования органов DCD. Пожалуй, наиболее оптимальная среда для такого трансплантата — реципиент с низким риском. Хорошим показанием может быть злокачественное новообразование, поскольку риск выпадения из критериев для ГЦР в списке ожидания может перевесить риск получения трансплантата от DCD. Иными словами, как контролируемые, так и неконтролируемые донорские программы могут предоставить огромный потенциал в расширении количества доступных органов для взрослых и детей. Будущие достижения в области восстановления кровообращения у донора *in situ* и перфузии *ex situ*, наверное, не только добавят, но и помогут спасти трансплантаты. Процесс получения подтвержденного согласия — по-видимому, самое важное требование закона, связанное с программами DCD. В этом смысле законодательство может быть основано на принципе либо предполагаемого, либо явного согласия. С этической точки зрения контролируемые и неконтролируемые программы DCD могут быть связаны с двумя проблемами. Первая — это острая необходимость начать консервирование органа, чтобы обеспечить его жизнеспособность. Это обычно происходит в отсутствие родственников умершего. В системе предполагаемого согласия родственник имеет право возразить против донорства, даже если сам умерший не отказывался от этого варианта. В системе явного согласия родственники могут принять решение о донорстве, если умерший не сделал свой выбор. С позиций закона это значит, что если родственник не может согласиться или возразить, законных оснований для начала процедур нет и орган может быть потерян. Оптимальным примером легального пути, чтобы выиграть достаточно времени для надлежащего получения согласия и избежать ненужных конфликтов, может быть вариант, предложенный голландским законодательством: «Необходимые меры для поддержания органа в пригодном состоянии для трансплантации могут быть предприняты после смерти, пока процедура получения согласия в соответствии с законом еще не закончена».

В группе контролируемых DCD этический конфликт может возникать в контексте решения о прекращении поддержания жизнедеятельности или реанимационных действий. Бригады должны убедиться, что конфликта интересов нет; т. е. бригады трансплантологов не могут быть вовлечены в принятие решений в отношении прогноза пациента, прекращения искусственной вентиляции, поддержания перфузии органов или констатации смерти.

#### *Доноры, умершие по другим причинам (не DCD)*

Доноры старшего возраста, обычно умершие от нарушенного мозгового кровообращения, часто имеют множество сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение, злокачественные новообразования в анамнезе. Ожирение, которое становится сейчас пандемией в западных странах, вызывает измене-

ния, связанные со стеатозом, в печени множества потенциальных доноров.

*Старший возраст доноров.* Использование печени доноров старшего возраста логично для расширения количества доступных органов. Вне связи с трансплантацией функция печени хорошо сохраняется в течение жизни, по-видимому, в результате ее уникальной регенеративной способности. Однако пациенты, получившие печень от доноров старшего возраста, имеют повышенный риск недостаточности и гибели трансплантата вследствие уязвимости перед ишемией-реперфузией и снижения способности к регенерации у старых органов [165]. Дополнительным механизмом может стать бремя сопутствующих заболеваний у донора, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение, которые могут привести к атеросклеротическим изменениям сосудов и стеатозу трансплантата. В нескольких исследованиях показано, что ТП от доноров старшего возраста может вызывать первичную дисфункцию трансплантата [166], тромбоз печеночной артерии [167] и повреждение, связанное с ишемией-реперфузией.

Хотя более старший возраст донора негативно влияет на выживаемость после ТП [168], в отдельных случаях используют органы доноров старше 70 лет. Судя по сообщениям, краткосрочные результаты отличные, но и длительные наблюдения после ТП печени от 70- и 80-летних доноров показывают отсутствие отличий в долгосрочной выживаемости как пациента, так и трансплантата при пересадке от старых и молодых доноров, если реципиент не имеет гепатита С. С другой стороны, 7-летняя выживаемость HCV-положительных реципиентов печени старшего возраста более чем вдвое ниже выживаемости HCV-негативных реципиентов. ТП от 70- и 80-летних доноров может давать отличные долгосрочные результаты по выживаемости как пациента, так и трансплантата у отдельных HCV-негативных пациентов [169].

Существуют согласованные данные о взаимодействии между старшим возрастом донора и HCV-положительным статусом реципиента, которое предрасполагает пациентов к фиброзирующему холестатическому гепатиту, инфекциям после трансплантации, недостаточности трансплантата и смертности [170].

*Печень от доноров с сахарным диабетом.* Ретроспективный анализ Научного регистра реципиентов трансплантатов (2004–2008 гг., 25 413 пациентов) показал, что у реципиентов печени доноров, страдавших сахарным диабетом, хуже 1- и 5-летняя выживаемость трансплантата, чем у реципиентов от доноров без диабета; особенно низкой была выживаемость, если сахарный диабет у донора длился более 5 лет. Однако у пациентов без гепатита С использование печени доноров с сахарным диабетом не было напрямую связано с ухудшением выживаемости трансплантатов. Сочетание доноров с сахарным диабетом и реципиентов без гепатита С может быть безопасным [171].

*Печень от доноров со стеатозом.* Стеатоз печени — это отложение капель жира в гепатоцитах; он связан с целым



рядом посттрансплантационных осложнений, в особенности с дисфункцией трансплантата. В основе этой дисфункции лежит повреждение, вызванное ишемией-реперфузией. По сообщениям, частота стеатоза у доноров печени составляет 9–26 % [172].

Стеатоз бывает легким (10–30 %), умеренным (30–60 %) или тяжелым (> 60 %) [173], но предполагается, что он должен исчезнуть после ТП. Стеатоз печени бывает двух видов: мелкокапельный и крупнокапельный. Под мелкокапельным стеатозом понимается накопление мелких капель жира менее 1 мкм, которые придают пенистый вид цитоплазме; он возникает при редких состояниях, связанных с токсичностью лекарственных средств, острой жировой болезнью печени у беременных и синдромом Рейе. Крупнокапельный стеатоз характеризуется наличием мелких и крупных жировых капель, которые могут занимать всю цитоплазму; он обычно возникает на фоне ожирения, сахарного диабета и злоупотребления алкоголем. Мелкие капли жира, по-видимому, не ухудшают функцию трансплантата. Объем же больших капель при крупнокапельном стеатозе тесно связан с пригодностью трансплантата для пересадки.

Легкий крупнокапельный стеатоз (< 30 % объема) считается допустимым при трансплантации. Печень с умеренным крупнокапельным стеатозом (30–60 %) может дать приемлемый исход в некоторых сочетаниях донор-реципиент. Тяжелый крупнокапельный стеатоз (> 60 %) связан с неприемлемым риском недостаточности трансплантата, острой почечной недостаточности, осложнений со стороны желчных путей и смертности [174, 175].

Легкий/умеренный крупнокапельный стеатоз ( $\leq 30$  %) давал 5-летнюю выживаемость трансплантата 60 % и более, вплоть до BAR 18, что сравнимо с трансплантатами без стеатоза [176]. Трансплантаты с мелко- или крупнокапельным ( $\leq 30$  %) стеатозом могут безопасно использоваться до BAR  $\leq 18$ , но при стеатозе более 30 % пересадка органа должна осуществляться с коррекцией на риск, т. е. с BAR  $\leq 9$ . Мелкокапельный стеатоз не исключает использования трансплантата.

Современные разработки в области экстракорпоральных нормотермических перфузионных устройств могут позволить в ближайшем будущем оценивать трансплантаты с умеренным и тяжелым стеатозом до имплантации; более того, предполагается, что могут быть созданы нормотермические перфузионные протоколы снижения содержания жира, что позволит еще больше увеличить количество доноров.

*Печень от анти-НВс-положительных доноров.* Один из текущих методов борьбы с дефицитом донорских органов — использование трансплантатов от анти-НВс-положительных доноров. Таких доноров много в странах с высокой распространенностью гепатита В — Азии и странах Средиземноморья. Это делается, невзирая на риск передачи HBV реципиенту при ТП [177].

ТП от НВс-положительного донора дает лучшие исходы, если реципиент HBsAg-положителен, нежели HBsAg-негативен. Эти результаты позволяют предположить, что позитивность донора по НВс требует более строгих стратегий распределения.

Анти-НВс-положительные доноры печени часто имеют скрытую инфекцию, вызванную HBV, т. е. постоянное наличие в крови или в печени ДНК HBV без серологических признаков активного гепатита В; при этом репродукция вируса может усилиться на фоне посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии, в особенности глюкокортикоидами. Трансплантаты от анти-НВс-положительных доноров — в настоящее время основной источник новых случаев гепатита В после ТП [178]. Многие центры используют сегодня трансплантаты от анти-НВс-положительных доноров для HBsAg-негативных реципиентов. Поскольку вероятность такой, новой, инфекции, вызванной HBV, значительно ниже у анти-НВс- и/или анти-HBs-положительных реципиентов по сравнению с теми, кто никогда не контактировал с HBV (15 vs 48 %), целесообразно рекомендовать ТП от анти-НВс-положительных доноров преимущественно контактировавшим с HBV кандидатам. Наличие анти-HBs, по-видимому, защищает от новой инфекции, вызванной HBV, и как анти-НВс-, так и анти-HBs-положительные реципиенты могут безопасно получить анти-НВс-положительный трансплантат без посттрансплантационной профилактики гепатита В (вероятность новой инфекции ниже 2 %). Вакцинация перед ТП без прочих мер, по-видимому, не является эффективной стратегией, т. к. новая HBV-инфекция после ТП развивается у 10 % успешно вакцинированных реципиентов в отсутствие посттрансплантационной профилактики. Однако вакцинация против гепатита В должна быть предложена всем не сталкивавшимся с HBV пациентам в начале хронического поражения печени, не связанного с HBV (т. е. до развития цирроза), даже притом, что дополнительная профилактика против HBV потребует в случаях ТП от анти-НВс-положительных доноров.

Если гепатит В после ТП развивается, необходимо противовирусное лечение, и имеет смысл полагать, что эффективность лечения такая же, как при рецидиве гепатита В после ТП. Учитывая плохой профиль устойчивости при долгосрочной монотерапии ламивудином и низкую мощность адефовира, препаратами выбора в настоящее время могут стать энтекавир и тенофовир, несмотря на отсутствие данных.

Таким образом, печень от анти-НВс-положительных доноров можно безопасно использовать преимущественно у HBsAg-положительных или анти-НВс/анти-HBs-положительных реципиентов. HBsAg-негативные реципиенты должны получать профилактику ламивудином, тогда как анти-НВс- и анти-HBs-положительные реципиенты могут не получать профилактику вовсе [179, 180].

Недавно серия из 8 случаев трансплантации с использованием печени умерших HBsAg-положительных доноров HBsAg-положительным реципиентам показала, что это оправдано и может обеспечить дальнейшее увеличение количества донорских органов при соответствующем противовирусном лечении и мониторинге [181].

*Печень от HCV-положительных доноров.* Хронический дефицит донорских органов вынудил рассматривать как альтернативный источник HCV-положительных доноров. В то время как пересадка трансплантатов, позитивных на антитела к HCV, реципиентам с гепатитом С — обычная практика и в целом считается безопасной [182, 183], пере-

садку печени HCV-положительных доноров HCV-отрицательным реципиентам избегают. ТП от HCV-положительных доноров HCV-положительным реципиентам не связана с усилением прогрессирования инфекции или потерей трансплантата [184]; выживаемость трансплантатов и пациентов такая же, как у HCV-положительных реципиентов, получивших HCV-отрицательную печень. Однако может иметь место суперинфекция при несовпадении генотипа HCV донора и реципиента. ТП от HCV-положительных доноров (генотип может быть неизвестен на момент получения органа) часто избегают у кандидатов с инфекцией, вызванной HCV не генотипа 1, т. к. возможностей для лечения суперинфекции генотипа 1 немного. Между тем новое поколение ПППД может изменить эти рекомендации в будущем [185, 186].

Использование трансплантатов, положительных на антитела к HCV, у реципиентов со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и HCV, связано с худшей выживаемостью трансплантата и пациента [134, 187]. Оптимальные стратегии отбора доноров и реципиентов в этой популяции на сегодня полностью не определены.

Важно отметить следующее: недавно выяснилось, что сохраненные свежие артериальные и венозные трансплантаты от доноров с гепатитом В или С, используемые для разного рода сосудистых реконструкций во время ТП, могут быть путем передачи инфекции от донора здоровому реципиенту [188]. Во избежание таких проблем Британская ассоциация по трансплантации установила правила и создала регистр; политика Американской сети по поставке и трансплантации органов (OPTN) была пересмотрена в целях прекращения их хранения для использования у реципиентов, кроме реципиентов соответствующих органов [189].

*Печень от доноров со злокачественными новообразованиями в настоящее время или в анамнезе.* Печень доноров со злокачественными новообразованиями в анамнезе может быть использована в отдельных ситуациях, поскольку передача опухолей при ТП встречается редко. В период с 1965 по 2003 г. Международный трансплантационный регистр опухолей Израэля Пенна сообщил о 38 таких случаях.

Тем не менее передача злокачественных новообразований от донора при трансплантации возможна и часто имеет фатальные последствия на фоне иммуносупрессивной терапии. Пересадка печени от донора с имеющимся или бывшим раком — сложное решение как для хирурга, так и для пациента.

Первичные злокачественные опухоли головного мозга в целом имеют низкий риск распространения за пределы ЦНС, поэтому и риск передачи при трансплантации относительно низок [190].

Однако случаи передачи злокачественных новообразований от донора с первичными опухолями ЦНС известны. Такие случаи типичны, если у донора имеется опухоль высокой степени злокачественности, если он перенес резекцию опухоли, лучевую терапию и шунтирование желудочков головного мозга — все, что нарушает гематоэнцефалический барьер. Согласно рекомендации Совета Европы в 1997 г., использование органов от доноров с первичными опухолями низкой степени злокачествен-

ности безопасно, но трансплантация органов от доноров с опухолями ЦНС высокой степени злокачественности, особенно при нарушении гематоэнцефалического барьера, больше не считается безопасной. В 2003 г. на монотематической встрече Американского общества хирургов-трансплантологов были разработаны рекомендации по использованию органов от доноров со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Полиморфная глиобластома, меланома, хориокарцинома и рак легкого признаны абсолютными противопоказаниями для донорства печени [191].

Ретроспективный анализ данных Британского регистра показал, что ни у одного из 448 реципиентов органов от 177 доноров с первичными злокачественными опухолями головного мозга новообразования не возникли. Среди доноров с высокозлокачественными опухолями было 23 человека с глиомами IV стадии (полиморфными глиобластомами) и 9 — с медуллобластомами. Несмотря на убедительное исследование, остается небольшой, но явный риск передачи опухоли от донора с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Хирург должен знать всю необходимую информацию о доноре, в т. ч. гистологию опухоли и проведенное лечение, включая лучевую терапию и операции. При изъятии органа нужно тщательно осмотреть грудную и брюшную полости на предмет метастазов.

Что касается опухолей иной локализации, чем ЦНС, как уже говорилось, меланома, хориокарцинома и рак легкого представляют абсолютные противопоказания к донорству. Более частые опухоли, такие как рак толстой кишки или рак молочной железы в поздней стадии (> T3 и > T1c соответственно), являются абсолютным противопоказанием для донорства. Возможность донорства органов требует тщательной оценки в зависимости от точной стадии опухоли и длительности безрецидивного периода.

Наконец, чрезвычайно важно сообщить реципиенту о небольшом, но явном риске передачи рака, сопоставив это с его шансами на выживание, если он предпочтет остаться в списке ожидания.

*Печень от инфицированных доноров.* При трансплантации органов всегда существует риск инфекций, при этом, несмотря на принцип Центра по контролю заболеваемости США о «нулевом» риске, в Европе считается, что риск не может быть полностью устранен и должен учитываться в клиническом контексте (табл. 4). Для оценки безопасности и приемлемости донорства была составлена классификация риска по типу инфекции.

*Неприемлемый риск.* Классификация включает абсолютные противопоказания. Например, неприемлема инфицированность донора ВИЧ-1 или -2. Несмотря на значительный прогресс в лечении этой инфекции, что намного повысило выживаемость и дало заметное улучшение КЖ пациентов с ВИЧ, отсутствие радикального лечения делает эту инфекцию абсолютным противопоказанием к донорству органов.

Тот же принцип применим ко всем системным инфекциям, в частности вызванным полирезистентными бактериальными возбудителями или вирусом лихорадки Западного Нила, для которых не существует практиче-

**Таблица 4. Передача инфекций с донорскими органами (адаптировано из [513])**

Ожидаемые
Цитомегаловирус
Вирус Эпштейна—Барр
HBV
HCV
<i>Toxoplasma gondii</i>
Полиомавирусы ВК
Неожидаемые
Вирусы
Аденовирус
Вирус простого герпеса
ВИЧ
HBV
HCV
Вирус гепатита E
T-лимфотропный вирус человека 1-го и 2-го типов
<i>Haemophilus influenzae</i> типов A и B
Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Парвовирус B19
Вирус бешенства
Вирус лихорадки Западного Нила
Грибы
<i>Aspergillus spp.</i>
<i>Candida spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
Класс <i>Zygomycetes (Mucor spp.)</i>
Бактерии*
Грамотрицательные: <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Ehrlichia spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Veillonella spp.</i>
Грамположительные: <i>Brucella spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> (в частности, устойчивые к ванкомицину), <i>Staphylococcus spp.</i> (в частности, метициллин-устойчивый <i>Staphylococcus aureus</i> ), <i>Listeria spp.</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia spp.</i>
<i>Rickettsia rickettsii</i> (пятнистая лихорадка Скалистых гор)
<i>Treponema pallidum</i> (сифилис)
<i>Borrelia spp.</i> (болезнь Лайма)
Паразиты
<i>Babesia microti</i>
<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>Malaria spp.</i>
<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Schistosoma spp.</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>

\* Включая полирезистентные грамотрицательные возбудители.

ских методов лечения. Доноры с подтвержденным поражением ЦНС вирусом лихорадки Западного Нила не подходят для взятия органов из-за риска передачи инфекции [192]. Выявление IgM происходит примерно через 4 дня после виремии, а сероконверсия к IgG — примерно через 8 дней. Тем не менее IgM к вирусу лихорадки Западного Нила могут сохраняться в крови вплоть до 500 дней после острой инфекции. Таким образом, ни наличие IgM к вирусу лихорадки Западного Нила в крови, ни их отсутствие не позволяют исключить активную инфекцию; для выявления острой инфекции при скрининге доноров применяют тест на нуклеиновую кислоту вируса [193].

Передача заболевания от инфицированного донора реципиенту происходит не всегда, ее может ограничить существующий у реципиента иммунитет. Однако в случае передачи инфекции симптоматическое заболевание чаще развивается на фоне иммунодефицита и может привести к выраженному и стойкому поражению нервной системы и смерти. Лечение лихорадки Западного Нила на сегодня не существует.

В целом энцефалит, особенно с лихорадкой, без документированного источника, как правило, связан с передачей вирусного инфекционного заболевания. Во многих случаях о наличии у донора энцефалита исходно не подозревали. Поэтому большинство экспертов советуют избегать доноров с клиническими признаками энцефалита [194].

Не допускается использование органов доноров с активной формой туберкулеза; согласно недавно опубликованным рекомендациям, при трансплантации органов от донора с нелеченым латентным туберкулезом реципиент затем должен получать лечение [195]. Эффективен, по видимому, изониазид; его гепатотоксичность проявляется у 6 % реципиентов. Полученный от донора туберкулез обычно проявляется симптоматически менее чем через 3 мес. после ТП. Важно отметить, что симптомы, особенно у реципиентов печени, могут быть атипичными и включать лихорадку, сепсис и повышение активности печеночных ферментов. При раннем выявлении шансы на выживание у реципиента с активным туберкулезом повышаются [196].

*Повышенный, но приемлемый риск.* К этой категории относятся случаи, когда инфекционные болезни или их возбудители выявлены при оценке донора, но использование его органов оправдано специфической ситуацией со стороны реципиента или тяжестью его состояния. К этой категории относятся случаи, в которых риск смерти реципиента без трансплантации выше, чем риск трансплантации [197]. Примером может служить использование органов HCV- или HBsAg-положительных доноров у HCV- или HBV-негативных реципиентов.

Передача сифилиса от инфицированного донора случается нечасто, однако реципиенту, получающему орган от серопозитивного на сифилис донора, проводят профилактическое лечение, которое в целом предупреждает передачу инфекции. Обычно реципиенты получают лечение, как при позднем скрытом сифилисе, т. е. 3 дозы бензатинбензилпенициллина в/м (2 400 000 ЕД) [198]. Донорам с положительным нетрепонемным тестом (реакция преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном) проводят повторное тестирование, даже если эти результаты стали известны после трансплантации, поскольку среди доноров высока частота ложноположительных результатов [199]. Как отмечается в рекомендациях Министерства здравоохранения США, подтвержденный положительный тест на сифилис служит маркером опасного поведения донора, что повышает для него риск заражения ВИЧ и гепатитами В и С.

*Рассчитанный риск.* Классификация рисков также учитывает все случаи, когда даже при наличии инфекционных заболеваний у донора трансплантация допускается, если

у реципиента имеются те же заболевания или защитный серологический статус; этот вид риска также относится к донорам с документированной бактериемией и/или бактериальным менингитом при условии, что донор получает направленную антимикробную терапию минимум в течение 24–48 ч [197]. К этой категории принадлежат доноры с гепатитом В или С (см. выше).

Передача бактериальных инфекций часто уменьшается на фоне антибиотиков, которые обычно используют при операции. О риске бактериальных инфекций у доноров известно немало: при отдельных бактериальных инфекциях донорские органы могут безопасно использоваться, если донор до изъятия органов и реципиент после их трансплантации получают соответствующее лечение. Доступная информация позволяет предположить, что органы от доноров с бактериемией, которые получали активную антибиотикотерапию в течение хотя бы 48 ч, могут быть безопасно пересажены, если столь же эффективная антибиотикотерапия продолжается у реципиента [200]. Несмотря на то что идеальная длительность антимикробной терапии у реципиента не изучалась в проспективных исследованиях, большинство экспертов рекомендуют реципиентам активную терапию, направленную против бактерий, полученных в культуре, по крайней мере в течение 14 дней [200, 201]. Донора необходимо оценить на наличие диссеминированных очагов инфекции, поскольку это повышает риск передачи, который особенно велик, если очаг находится в органе для трансплантации. Самые сильные свидетельства существуют для доноров с документированным бактериальным менингитом, получавших эффективную антимикробную терапию в течение как минимум 24–48 ч: риск передачи исключительно низок, если и донор, и реципиент получают активное лечение. Инфекции других органов, кроме печени и желчных путей (например, выделение из мокроты или мочи), без диссеминации обычно не требуют лечения реципиента. Бактериemia вирулентных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, может привести к раннему посттрансплантационному сепсису или образованию микотической аневризмы в месте сосудистых анастомозов трансплантата. Стандартное лечение в этом случае — более длительные курсы терапии у реципиента (например, 2 нед.), если известно, что у донора была бактериемия вирулентных микроорганизмов [202].

Особые опасения вызывает EBV, поскольку он связан с посттрансплантационным развитием лимфопролиферативных заболеваний, особенно у детей. Необходим скрининг как донора, так и реципиента, и это должно быть частью упреждающего мониторинга в ситуациях высокого риска (т. е. EBV-положительный донор, EBV-негативный реципиент). В основе лечения лежит сопутствующее снижение интенсивности иммуносупрессивной терапии. Ранняя дисфункция трансплантата должна стать показанием к оценке на вовлечение печени в посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание; позднее эти заболевания с большей вероятностью проявятся в диссеминированной форме.

Печень от доноров, серопозитивных на *Trypanosoma cruzi*, вызывающих болезнь Шагаса, может использоваться для трансплантации [203]. Болезнь Шагаса может не проявляться в течение длительного времени после за-

ражения. Клиническая картина включает лихорадку, часто с болезненной эритематозной сыпью. Реципиентов, получивших органы от доноров, серопозитивных на *Trypanosoma cruzi*, после ТП необходимо регулярно обследовать на паразитемию и при положительном результате приступать к лечению [204]. Органы доноров с доказанной инфекцией, вызванной *Naegleria meningoencephalitis*, можно использовать; риск передачи низкий [205].

**Риск, который невозможно оценить.** В эту категорию входят случаи, когда обследование не позволяет адекватно оценить риск передачи инфекций [197]. Трансплантация органов от доноров, инфицированных высокоустойчивыми бактериями (например, устойчивыми к ванкомицину *Enterococcus spp.*; *Acinetobacter baumannii*; продуцирующими карбапенемазу *Klebsiella pneumoniae*), редко бывает безопасной, такие случаи необходимо обсуждать с опытным инфекционистом, учитывая высокий риск потери трансплантата и смерти при передаче инфекции реципиенту [198].

Что касается грибковых инфекций, наиболее часто от донора реципиенту передаются *Candida spp.*, возбудители эндемических микозов (особенно *Coccidioides immitis*) и *Cryptococcus spp.* При передаче реципиенту эти микозы связаны со значительной заболеваемостью, которая нередко сопровождается потерей трансплантата или смертью реципиента. Контаминация органов при получении и хранении, по-видимому, случается чаще, чем передача инфекции. Положительный результат посева жидкости для хранения на *Candida spp.* должен стать поводом к лечению. Многие центры включают производные имидазола и триазола в режимы посттрансплантационной профилактики. Необходим тщательный подбор дозы и мониторинг уровня препаратов, поскольку азолы взаимодействуют с ингибиторами кальциневрина и ингибиторами мишени рапамицина у млекопитающих [206].

**Стандартный риск.** Классификация включает случаи, когда обследование не выявляет инфекционных болезней [197].

#### Рекомендации

- Использование печени доноров старшего возраста связано с повышенным риском смерти и потери трансплантата, особенно у HCV-инфицированных пациентов. Однако у отдельных пациентов могут быть достигнуты отличные результаты (**степень II-2**).
- Использование печени доноров с сахарным диабетом может быть хорошим вариантом при условии, что реципиент HCV-негативен (**степень II-3**).
- Трансплантаты с мелкокапельным или легким крупнокапельным стеатозом считаются пригодными для пересадки. При умеренном крупнокапельном стеатозе можно достичь приемлемых результатов при определенных сочетаниях донор-реципиент. Печень с тяжелым крупнокапельным стеатозом использовать не следует, т. к. это связано с повышенным риском потери трансплантата и смерти (**степень II-2**).



- Органы от анти-НВс-позитивных доноров должны преимущественно предназначаться кандидатам, контактировавшим с НВВ. Профилактика рецидива гепатита В у пациентов, получивших печень от анти-НВс-позитивного донора, должна быть начата сразу после ТП, если у реципиента нет антител к НВсАg. Монотерапия ламивудином — наиболее экономически эффективное лечение (**степень II-2**).
- Использование анти-НСV-позитивных трансплантатов у реципиентов с гепатитом С обычно считают безопасным, но у НCV-негативных реципиентов его следует избегать (**степень II-2**).
- Печень от донора со злокачественными новообразованиями в анамнезе может быть использована в отдельных ситуациях в зависимости от локализации опухоли и ее стадии (**степень II-3**).
- Органы доноров с отдельными бактериальными инфекциями могут безопасно использоваться при условии, что донор перед передачей органа и реципиент после трансплантации получают соответствующую терапию. Печень доноров с изолированными грибковыми инфекциями может использоваться, как обычно. Органы от доноров с вирусными или паразитарными инфекциями могут использоваться с учетом типа инфекции и тяжести поражения печени у реципиента (**степень II-3**).

### Индекс донорского риска

В 2006 г. Feng et al. разработали индекс донорского риска для количественной оценки влияния специфических характеристик донора на риск посттрансплантационной недостаточности трансплантата. Ценность такой информации очень высока, т. к. любое решение — принять или отвергнуть тот или иной шанс на трансплантацию — может обернуться как спасением жизни, так и угрозой для нее. Всего характеристик донора, которые служат независимыми предикторами и значительно повышают риск недостаточности трансплантата, пять: возраст (> 40 лет), раса (негроидная vs европеоидная), причина смерти (острые сердечно-сосудистые заболевания, остановка сердца, другое), частичная, или расщепленная, ТП и рост (на каждые 10 см снижения). Два независимых фактора трансплантации: время хранения трансплантата на холоде и территориальное нахождение донора по отношению к реципиенту — также значительно связаны с повышенным риском потери трансплантата. Следует отметить и недостаток индекса донорского риска: он не включает стеатоз печени.

### Оценка баланса рисков

BAR была рассчитана для 37 255 пациентов в базе данных Объединенной сети обмена органами и учитывает 6 очень строгих предикторов посттрансплантационной выживаемости пациентов [208]. Частичная ТП (расщепленной печени или печени живого донора), донорство после остановки сердца и комбинированная трансплантация печени были исключены, чтобы уменьшить количество искажающих факторов. Шесть строжайших предикторов посттрансплантационной выживаемости включают оценку MELD реципиента, время хранения трансплантата на холоде, воз-

раст донора и реципиента, предыдущие трансплантации и искусственную поддержку жизни перед трансплантацией. Чем выше оценка BAR, тем ниже выживаемость пациента. Однако если с ростом оценки MELD или SOFT смертность увеличивается линейно, то при оценке  $BAR \leq 16$  она остается стабильной, а с  $BAR 18$  начинает расти по экспоненте.

Оценка BAR, по-видимому, подходит для определения порога, когда риск ТП слишком высок. Этот порог был определен как BAR 18 (сумма нескольких независимых факторов риска). Интересно, что высокая оценка MELD может быть уравновешена в системе BAR за счет приема только доноров низкого роста, более молодых реципиентов и короткого времени хранения трансплантата на холоде. Что же до стеатоза, трансплантаты с мелкокапельным стеатозом или крупнокапельным стеатозом в 30 % и менее могут использоваться безопасно вплоть до оценки  $BAR \leq 18$ ; однако органы со стеатозом более 30 % требуют коррекции риска, что по системе BAR составляет 9 и менее [176]

## Трансплантация печени

### Виды трансплантации печени

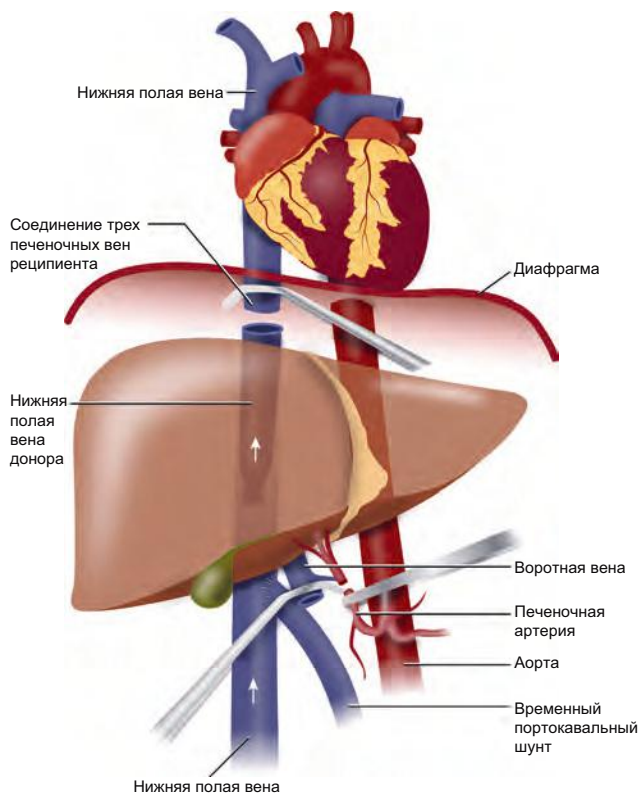
Дефицит донорских органов и множество показаний к ТП привели к поиску новых стратегий получения органов для как можно большего количества пациентов [209]. В Европе и США наиболее распространен так называемый стандартный способ ТП, при котором пересаживают целую печень [40, 209]. Но в азиатских странах, где донорство после смерти встречается нечасто, наиболее распространенным способом является частичная трансплантация от живого донора [210].

*Обычная, или «стандартная», ТП — пересадка целого органа.* Донорскую печень помещают в правый верхний квадрант, на место, где находилась больная печень. Хирургическая техника зависит от того, сохраняется ли нижняя полая вена реципиента. В большинстве европейских стран используется техника поддержки, с сохранением нижней полой вены реципиента [211, 212]. Создаются анастомозы между частью нижней полой вены донора над печенью и тремя печеночными венами реципиента (рис. 2), проводится реконструкция воротной вены, печеночной артерии и желчных путей, используя анастомозы проток к протоку между основным желчным протоком донора и реципиента [213]. Если нижнюю полую вену реципиента сохранить невозможно, операция включает сосудистую реконструкцию с созданием анастомозов конец в конец между донорской нижней полой веной и нижней полой веной реципиента выше и ниже печени.

### Классификация в зависимости от типа донора

*Донор после смерти мозга.* Используется печень человека после смерти мозга.

*Донор после остановки кровообращения.* Используется печень человека, умершего от необратимой остановки сердца.

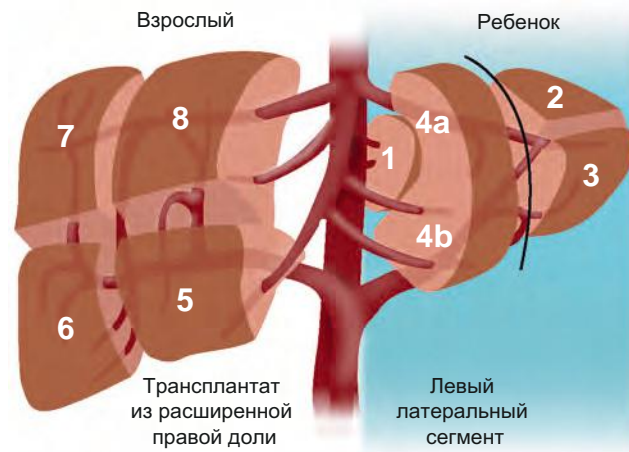


**Рис. 2. Трансплантация печени с поддерживающей техникой.** Создание анастомоза между соединением трех печеночных вен реципиента с нижней полой веной донора.

*Трансплантация печени по принципу домино.* Наиболее частым показанием к такой ТП является САП, или болезнь Корино де Андраде. Поскольку при этом заболевании страдают другие органы, а печень работает нормально, печень пациента с САП может быть пересажена другому пациенту, в то время как тот получает орган умершего донора (эффект домино) [214]. Одно из основных требований к реципиентам печени от донора с САП — это возраст до 55 лет, чтобы свести к минимуму риск проявления болезни. Трансплантация включает несколько важных технических аспектов. Один из них состоит в том, что сохранение нижней полой вены пациента с САП приводит к получению органа с тремя отдельными надпеченочными венами, которые требуют экстракорпоральной хирургии для их реконструкции. У донора с САП гепатэктомия проводится с сохранением кровоснабжения, причем отсутствие портальной гипертензии делает этот процесс менее сложным [215].

#### Частичная трансплантация

Время от времени используется частичная ТП. Иногда возникает необходимость обеспечить частичную поддержку метаболических нужд; это случается при специфической или полной метаболической недостаточности. В последнем случае одно из главных условий — достаточный объем трансплантата, чтобы поддержать жизнь пациента сразу после трансплантации. Хорошо известна корреля-



**Рис. 3. Расщепленная трансплантация печени, реципиенты — взрослый и ребенок**

ция между массой тела пациента и массой трансплантата, она определяется отношением массы трансплантата к массе тела реципиента. Это отношение должно составлять как минимум 0,8 %, т. е. для пациента с массой тела 80 кг потребуются трансплантат массой 640 г. Эта проблема связана с пересадкой части печени живого донора у взрослых: обычно используется правая доля [216].

*Вспомогательная ТП.* Вспомогательная ТП в основном служит альтернативой в двух ситуациях. Первая — это случаи острой печеночной недостаточности, когда частичная ТП обеспечивает поддержку пациенту, пока его собственная печень придет в норму [217]. Как только это происходит, трансплантат удаляют и иммуносупрессивную терапию прекращают. Вторая ситуация касается пациентов с функциональными врожденными и метаболическими заболеваниями, влияющими на нормальную печень. Имплантация частичного трансплантата при сохранении собственной печени позволяет скорректировать метаболические нарушения без полной ТП [218]. Наилучшие результаты дает такая техника у молодых пациентов с острой печеночной недостаточностью, в основном вирусной или аутоиммунной этиологии [219]. Хуже исходы при синдроме Бадда—Киари и болезни Вильсона [220], тогда как острый гепатит В — спорное показание из-за риска заражения трансплантата [221]. Вспомогательная ТП бывает ортотопическая и гетеротопическая.

*Расщепленная ТП.* Этот вариант подразумевает разделение трансплантата на две части и зависит от предполагаемых реципиентов. Если это взрослый и ребенок, то печень разделяют на правую долю, включая IV сегмент, и часть левой доли со II и III сегментами (рис. 3) [222–224]. Но если печень предполагается разделить между двумя взрослыми, то один получает правую долю (V–VIII сегмент), а другой — левую долю (I–IV сегмент). Основным фактором этого типа трансплантации — прежде всего, размер левой доли печени донора. В норме она весит около 450 г, что позволяет пересаживать ее только пациентам с низкой массой тела (50–55 кг) [225, 226].

ТП от живого донора. Невозможность подобрать донорский орган для трансплантации ребенку привела к разработке ряда альтернатив, одна из которых — использование II и III сегментов печени живого взрослого донора для пересадки ребенку [227]. В странах Азии, где доля ТП умерших доноров ничтожна [210], использование печени живых доноров постепенно растет с кульминационным моментом, когда взрослый реципиент получает правую долю печени живого донора [228]. Tanaka показал, что процедура оправдана для реципиентов с клинической точки зрения и безопасна для донора [228]. Несмотря на подъем в азиатских странах, в США и Западной Европе практика трансплантации от живого донора пока ограничена и едва превышает 5 % всех трансплантаций [40].

У детей трансплантация от живого донора привела к сокращению смертности в списке ожидания. С совершенствованием хирургических техник многие дети сегодня получают часть печени взрослого донора. Создание единого списка ожидания трансплантации с приоритетом, определяемым оценкой MELD, осложняет выполнение этой процедуры, проводимой только убежденными энтузиастами [229].

У взрослых обычно используется правая доля печени донора, включающая V–VIII сегменты. Удаление правой доли требует аккуратного рассечения с выделением правой печеночной артерии, правой воротной вены, правого желчного протока и правой надпеченочной вены. Для выживания пациента и трансплантата размер последнего должен быть не менее 0,8 % (рис. 4) [216]. Помимо технических трудностей гепатэктомия у донора вызывает значительную заболеваемость (38 %), смертность, по оценкам, составляет около 0,18 % [3]. Более того, процедура для реципиента тоже не проста за счет размера анастомозов, особенно артерий и желчного протока, диаметр которого 3–4 мм. Тем не менее исходы такой ТП хорошие и в настоящее время не уступают полученным при пересадке целой печени от умершего донора [3].

Как уже говорилось, гепатэктомия у донора несет риски заболеваемости и смертности [230]. Примерно  $\frac{1}{3}$  па-

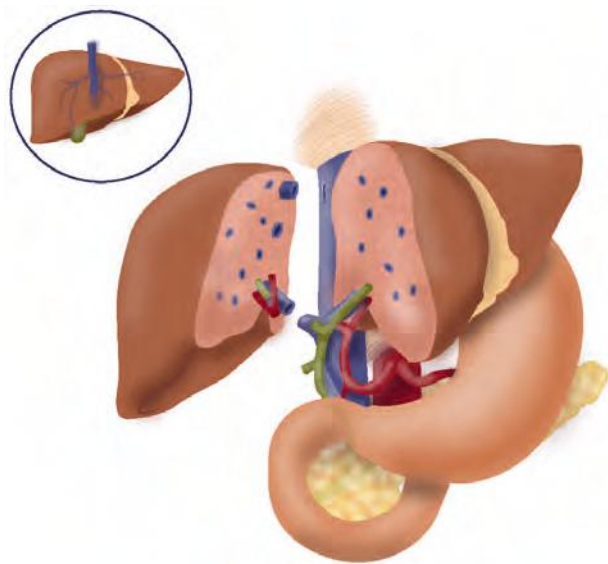


Рис. 4. Трансплантация печени взрослого живого донора

циентов испытывает те или иные осложнения, большая часть которых относится к типу I или II по классификации Клавьяна—Диндо [231]. Самое частое осложнение — формирование желчных свищей; лечение обычно консервативное. Некоторые доноры вторично попадают в стационар и даже подвергаются операциям вновь [230, 232].

Общая частота осложнений, как и частота осложнений II–IIIa типа по Клавьяну, значительно выше у доноров правой доли печени, чем у доноров левой доли. Кроме того, у доноров левой доли быстрее нормализуется уровень сывороточного билирубина и протромбиновое время [233].

Наконец, несмотря на очень низкую смертность доноров, мысль о том, что здоровый человек может умереть из-за донации органа, оказывает заметное влияние на мировоззрение людей на Западе. Данные ELTR были проверены и включают все наиболее тяжелые осложнения. В настоящее время этот регистр предполагает, что риск смерти составляет около 0,18 % (табл. 5) [3], хотя реальная частота гибели доноров считается недооцененной [234].

### Выживаемость реципиентов и трансплантатов в Европе

С 1988 г. исходы ТП были очень хорошими, и за последние несколько лет постепенно улучшались. Европа ведет регистр, позволяющий постоянно отслеживать активность трансплантаций и их исходы [40]. Большое количество показаний можно считать следствием этих хороших результатов, и поэтому, несмотря на экспоненциальный рост активности трансплантаций, мы сталкиваемся с дефицитом органов, который заставляет нас изобретать новые альтернативы.

На сегодня, после почти 100 000 трансплантаций, шансы на выживание в течение года близки к 90 %, а 5-летняя выживаемость составляет около 70 % [3]. Самым важным фактором в отношении долгосрочной выживаемости является гепатит С. В табл. 6 представлена вероятность выживания при различных показаниях к ТП.

Таблица 5. Трансплантация печени от живых и умерших доноров: осложнения и смертность (1991–2009). Данные Европейского регистра трансплантации печени [40]

	Трансплантация печени от живого донора
Общее количество	3622
Трансплантация печени от живого донора взрослому реципиенту	65 %
Смертность доноров	0,18 %
5-летняя выживаемость трансплантата	69 %
Дети	78 %
Взрослые	63 %
Причины потери трансплантата	
Технические осложнения	26 %
Инфекция	18 %
Отторжение	8 %
Рецидив опухоли	12 %
Общие осложнения	20 %
Рецидив неонкологического заболевания	4 %

Продолжительность жизни пациентов, перенесших ТП, отличная; ограничивают ее главным образом рецидивы заболеваний, таких как гепатит С или ГЦР [235], и НЯ, связанные с иммуносупрессивной терапией, в частности сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гиперлипидемия, атеросклероз и впервые возникшие злокачественные новообразования [236]. В настоящее время самой важной целью является решение этих долгосрочных вопросов путем модификации иммуносупрессивной терапии, особенно учитывая появление на горизонте новых препаратов с меньшей токсичностью. Возможность эффективной терапии гепатита С сегодня означает, что через 10 лет, вероятно, снизится число показаний к ТП, связанных с осложнениями этой инфекции (цирроз, ГЦР и др.) [237].

### Хирургические осложнения

Несмотря на то что хирургические осложнения при проведении ТП значительно сократились, они продолжают оказывать большое влияние на ход послеоперационного периода и прогноз, как кратко-, так долгосрочный.

### Сосудистые осложнения

**Осложнения со стороны артерий.** Частота тромбоза печеночной артерии относительно невелика — от 1 до 7 %. Чаще всего он проявляется дисфункцией трансплантата, что может серьезно повлиять на его выживаемость, которая, по сообщениям, составляет всего 27,4 % за 5 лет [238]. Примерно в половине случаев проводят повторное вмешательство и реваскуляризацию, остальные требуют ретрансплантации [239]. Самые тяжелые отдаленные последствия представлены ишемической холангиопатией, которая в большинстве случаев поднимает вопрос ретрансплантации.

**Осложнения со стороны вен.** Обструкция оттока по нижней полой вене из-за стеноза анастомоза после ТП — редкое, но серьезное осложнение; встречается оно, по сообщениям, в 1–6 % случаев и обычно бывает связано с гиперплазией интимы или фиброзом в месте анастомоза [240].

Сохранение нижней полой вены (техника с поддержкой) существенно уменьшило частоту осложнений, вызванных стенозом анастомоза [240]. Предпочтительный метод лечения — эндоваскулярные вмешательства [241].

Использование техники с поддержкой и последующая необходимость создания анастомозов трех печеночных вен изначально привели к проблемам оттока в послеоперационный период почти у 30 % пациентов. Однако это осложнение стало очень редким, когда стали создавать анастомоз между соединением трех печеночных вен реципиента и нижней полой веной трансплантата [242].

Тромбоз воротной вены — нередкое осложнение ТП, частота его составляет 2,1–26 % [243]. Он может привести к проблемам при ТП у детей в результате гипоплазии из-за атрезии желчных путей. С другой стороны, у пациентов с частичным или полным тромбозом воротной вены в анамнезе ТП отличается большей хирургической сложностью. Хирургические альтернативы включают портокавальную транспозицию, нефропортальный анастомоз, мезентерикопортальный анастомоз, трансплантацию нескольких органов. Однако они связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью [243]. У таких реципиентов частота повторного тромбоза обычно выше и может достигать 13 %. Поэтому обычно рекомендуют краткосрочное назначение антикоагулянтов [243].

### Осложнения со стороны желчных путей

**Подтекание.** Подтекание желчи — редкая проблема, которая в зависимости от причины часто имеет относительно несложное решение — от проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и сфинктеротомии до временной установки протеза. Частота около 5 % [244]. В случае частичной трансплантации подтекание иногда бывает на срезе расщепленной печени и вызвано протоками, течение в которых со временем быстро уменьшается. Эмболизация этих протоков или повторная операция требуются очень редко [245].

**Ишемическая холангиопатия.** Ишемическая холангиопатия может иметь разные причины: несовместимость по АВ0, тромбоз артерий, повреждение вследствие ишемии-реперфузии и т. д. Также это одно из самых распростра-

Таблица 6. Общие результаты трансплантации печени по показаниям (Европейский регистр 1998–2012 гг.) [40]

Первичные показания к трансплантации печени	Количество пациентов	Доля внутри группы	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Хронические заболевания печени	66 808		74	64
Алкогольный цирроз		27,6	74	60
Цирроз, вызванный гепатитом С		18,9	65	53
Цирроз, вызванный гепатитом В		7,2	75	69
Цирроз, вызванный гепатитом D		2,3	89	85
Первичный билиарный цирроз		7,5	80	72
Злокачественные опухоли	15 197		60	47
Гепатоцеллюлярный рак		86,5	63	49
Холангиокарцинома		2,8	31	23
Метастазы		3,9	49	31
Острые заболевания печени	7585		64	59
Метаболические заболевания	5699		79	71
Доброкачественные опухоли	1317		83	76



## Клинические рекомендации

ненных осложнений при ТП от DCD, описанное у 15–37 % пациентов, получивших такой трансплантат [246]. Одной из причин может быть рецидив ПСХ, отмеченный у 20–30 % пациентов после ТП [247, 157]. Для ишемической холангиопатии характерны внутривенные стриктуры и первичное нарушение слияния, придающие протокам четкообразный вид в сочетании со стенозом и расширением вдоль всего желчного тракта. Типичная клиническая картина — холестаз с неподдающимся лечению зудом, повторные эпизоды холангита, абсцессы печени. Выходом служит ретрансплантация [248].

*Осложнения со стороны анастомозов.* Стеноз анастомозов, по сообщениям, встречается в 4–9 % случаев [249]. В отличие от стенозов, не связанных с анастомозами, причины стриктур последних вызваны субоптимальной хирургической техникой (приводящей к фиброзу или ишемии) или подтеканием желчи [250]. Большинство таких осложнений проявляется в 1-й год после ТП, хотя частота продолжает расти и после этого периода [250]. Диагностический метод выбора — МР-холангиография, чувствительность и специфичность которой близка к 90 % [251], но этот метод нельзя использовать для лечения. Для лечения обычно применяют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с баллонным расширением и использованием протеза с общей частотой успеха 70–100 % [249]. В случае неудачного эндоскопического лечения или при осложненных гепатоеюностомиях применяют чрескожную чреспеченочную холангиографию с эффективностью 50–75 % [252]. Если это не помогает, выполняют гепатоеюностомию.

*Осложнения при частичной трансплантации.* Стеноз анастомозов — одна из основных проблем при частичной ТП. И одним из важнейших факторов, связанных с этим, по-видимому, является подтекание желчи [253]. Механизм этого процесса неизвестен, хотя предполагается, что он может быть связан с местным воспалительным эффектом желчи или с плохой местной васкуляризацией. Есть исследования, связывающие размер анастомоза проток к протоку с развитием стеноза [254]. Частота может достигать 50 % случаев (некоторые группы сообщают о частоте менее 5 %), и хотя это, по-видимому, не влияет на долгосрочную выживаемость, но может снижать КЖ [249]. Частота успеха эндоскопических вмешательств статистически ниже, чем при стенозе анастомозов после полной ТП, и составляет 60–75 % [255]. Поэтому в лечении важную роль играют эндоскопические методы, в частности расширение или установка стента. Около 50 % пациентов требуется повторная операция, и анастомозы проток к протоку превращаются в гепатоеюностомию [245].

### Рекомендации

- По возможности при ТП рекомендуется техника поддержки с сохранением нижней полой вены. Использование этой техники связано с большей гемодинамической стабильностью во время операции (**степень II-3**).

- Трансплантация по принципу домино может использоваться у пациентов с САП, если реципиенту больше 55 лет, что позволяет снизить риск проявления заболелания (**степень II-3**).
- Вспомогательная трансплантация может быть показана пациентам с острой печеночной недостаточностью, функциональными, врожденными или метаболическими нарушениями, влияющими на функцию печени. Преимущество этого типа трансплантации в возможности удаления трансплантата и прекращения иммуносупрессивной терапии, как только восстановится собственная печень пациента (**степень II-3**).
- Из-за дефицита доступных органов для ТП у детей приемлемым методом служит расщепленная трансплантация при условии достаточного объема трансплантата. В этом случае ребенок получает трансплантат, включающий II и III сегменты (**степень II-2**).
- У взрослых трансплантация расщепленной печени также может быть альтернативой в условиях дефицита органов, но реципиент левой доли должен иметь низкую массу тела. При использовании левой доли печени исходы хуже (**степень II-2**).
- В условиях дефицита органов для ТП у взрослых пересадка от живого донора рекомендуется, если таковой доступен, поскольку примерный объем трансплантата должен составлять по крайней мере 0,8 % массы тела реципиента (**степень III**).
- Необходимо предупредить тромбоз печеночной артерии во время и после ТП. Если тромбоз все же произошел, в половине случаев требуется ретрансплантация (**степень III**).
- Тромбоз воротной вены до ТП обычно не является абсолютным противопоказанием к операции. При сильно выраженном тромбозе можно использовать неанатомическую технику реваскуляризации воротной вены, например нефропортальный анастомоз (**степень II-3**).
- При обнаружении в посттрансплантационный период подтекания анастомозов желчных путей вначале рекомендуется эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография со сфинктеротомией. Если подтекание продолжается, можно установить временный стент в желчный проток (**степень II-3**).
- У пациентов с нарушением свертывания может возникнуть необходимость во временной тампонаде на 48 ч (**степень III**).
- В тяжелых случаях ишемической холангиопатии последний метод лечения — ретрансплантация (**степень II-3**).
- Если при стенозе анастомоза желчного протока не помогает консервативное лечение, рекомендуется проведение гепатоеюностомии (**степень II-3**).
- При частичной ТП у реципиентов со стенозом или подтеканием анастомоза желчного протока важную роль играют эндоскопические вмешательства (расширение, установка стента), но в 50 % случаев в конечном итоге требуется гепатоеюностомия (**степень III**).

## Ретрансплантация

Потеря трансплантата происходит у 7–10 % взрослых реципиентов [256], при этом единственным выходом служит ретрансплантация печени [257]. Основные причины можно разделить на ранние (тромбоз печеночной артерии или первичная дисфункция трансплантата) и поздние (ишемическая холангиопатия, хроническое отторжение или рецидив исходного заболевания печени). Время ретрансплантации — ключевой момент для выживания пациента и трансплантата. При ретрансплантации менее чем через 30 дней выживаемость ниже по сравнению с ретрансплантацией в более поздний срок [258]. Ретрансплантация дает высокую заболеваемость и смертность по сравнению с ТП со статистически более низкой выживаемостью [256]. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов после ретрансплантации составляет 61, 53,7 и 50,1 % соответственно. Это значительно ниже, чем выживаемость после ТП в те же сроки: 82,3, 72,1 и 66,9 %. В некоторых центрах пациенты могут получить три, четыре и даже больше трансплантатов.

В настоящее время множественные плановые ретрансплантации становятся редкостью, а вопрос, совпадают ли показания к плановой ретрансплантации с таковыми при хроническом поражении печени, остается открытым.

### Время ретрансплантации

Соглашения между трансплантологами в отношении специфических исходов по выживаемости после ретрансплантации, после которых ее лучше избегать, нет. Объективную стратификацию кандидатов на ретрансплантацию при распределении органов обеспечивает только оценочная система MELD на основе тяжести состояния.

Снижение краткосрочной выживаемости до менее 60 % наблюдалось у всех пациентов после ретрансплантации с оценкой MELD > 25 [259]. Смертность повышалась во всех группах с сопутствующим повышением оценки MELD, и пациенты с оценкой более 30 имели выживаемость 0–40 %. У отдельных пациентов выживаемость при ретрансплантации может быть такой же, как при первичной ТП; вероятность этого выше у более здоровых реципиентов с низкой оценкой MELD.

Качество трансплантата все больше признается как один из важных параметров, определяющих успех трансплантации в целом и ретрансплантации в частности. Чтобы четко определить параметры, необходимы дополнительные исследования, но старший возраст доноров и время хранения трансплантата на холоде более 8 ч, по-видимому, являются решающими факторами.

Ранее независимым фактором риска повышенной смертности считался гепатит С. Тем не менее ряд исследований показывает, что после ретрансплантации можно достичь приемлемой выживаемости и между HCV-позитивными пациентами, пациентами с криптогенным, холестатическим или алкогольным поражением печени значительных различий в выживаемости не наблюдалось после коррекции по возрасту и оценке MELD [260–262].

Эти данные позволяют предположить, что при отборе реципиентов следует учитывать одновременно тяжесть

заболевания, время от первичной ТП и качество трансплантата, нежели причину ретрансплантации.

### Рекомендации

- Исходы ретрансплантации хуже, чем первичной ТП, тем не менее такой вариант следует рассматривать при острой или хронической недостаточности трансплантата (**степень II-2**).
- Кандидат на ретрансплантацию должен пройти те же этапы оценки состояния печени, что и кандидаты на первичную ТП (**степень III**).
- Рецидив гепатита С не является противопоказанием к ретрансплантации (**степень II-3**).

## Иммуносупрессивная терапия

### Стандартные схемы

Печень считается привилегированным органом в отношении иммунных взаимодействий. Описано спонтанное прекращение эпизодов тяжелого острого отторжения у пациентов после ТП, и эти данные переключили внимание врачей при применении иммуносупрессивной терапии с полного подавления острого отторжения на снижение НЯ, связанных с иммуносупрессией, особенно нефротоксичности. Таким образом, долгосрочный исход для пациентов становится главной заботой врачей, поскольку долгосрочные прямые и непрямые побочные эффекты иммуносупрессивной терапии — основная причина заболеваемости и смертности. В практику вошли новые протоколы иммуносупрессивной терапии с использованием сочетаний препаратов с разным механизмом действия, что необязательно приводит к снижению эффекта, несмотря на более низкие дозы каждого препарата. Более того, появляются все новые препараты с обнадеживающими показателями.

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) — основные средства иммуносупрессии после ТП как в Европе, так и в США: почти 97 % реципиентов печени выписываются из больницы вооруженными этими препаратами [263]. Как циклоспорин, так и такролимус связываются с рецепторами в цитоплазме (циклофилин и FK-связывающий белок 12 соответственно); образующиеся при этом комплексы деактивируют кальциневрин — критический фермент в сигнальном пути рецепторов Т-лимфоцитов. Подавление кальциневрина препятствует транскрипции гена *IL2*, тем самым ингибируя его выработку Т-лимфоцитами.

Среди ИКН такролимус служит препаратом выбора в почти 90 % случаев ТП, что привело к значительному росту его применения с 1998 г. по настоящее время.

Наилучшие свидетельства для сравнения двух ИКН можно почерпнуть в метаанализе [264, 265], включавшем 3813 пациентов, который показал, что иммуносупрессия такролимусом снижает смертность через 1 и 3 года после ТП, уменьшает частоту потери трансплантата, снижает отторжение, в т. ч. отторжение, устойчивое к глюкокортикоидам.

Разработана лекарственная форма такролимуса длительного действия для приема 1 раз в сутки; эффективность и безопасность ее не хуже, чем у препарата для приема 2 раза в сутки [266, 267]. Такая форма также дает положительный эффект в отношении приверженности пациентов к иммуносупрессивной терапии [268].

Азатиоприн и микофенолата мофетил (МФМ) — два антиметаболита, используемых после ТП. Азатиоприн — неактивная форма меркаптопурина, который подавляет инозинмонофосфатдегидрогеназу и уменьшает синтез пуринов, влияя на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [269]. Микофеноловая кислота — активный метаболит МФМ, является избирательным неконкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы. Она используется для лечения и профилактики отторжения в сочетании с ИКН [270].

В последние 20 лет их применение постоянно растет из-за клинической необходимости снизить дозы ИКН, чтобы свести к минимуму их побочные эффекты, такие как нефротоксичность. С введением в практику МФМ быстро стал самым применяемым антиметаболитом, заменив азатиоприн. Однако свидетельства значительного преимущества МФМ перед азатиоприном в плане предупреждения острого клеточного отторжения очень слабы.

Прямое сравнение МФМ и азатиоприна проводилось только в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [270, 271] с одним расширением [272]; различий между препаратами в выживаемости пациентов и трансплантатов найдено не было [270].

Чтобы уменьшить негативное воздействие на ЖКТ, разработана лекарственная форма МФМ в кислотоустойчивой оболочке (микофенолат натрия); высвобождение самого препарата происходит только в тонкой кишке. Биоэквивалентность обоих при трансплантации почек показана в фармакокинетических [273–275] и 1 РКИ [276]. При ТП применение микофенолата натрия в кислотоустойчивой оболочке ограничено [277, 278].

Сиролимус и эверолимус — ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Их иммуносупрессивная активность связана с блокадой индукции пролиферации Т- и В-лимфоцитов интерлейкином-2 и -15.

Сиролимус изначально был одобрен для применения после трансплантации почек; однако в отношении ТП в инструкцию к сиролимусу было добавлено особое предостережение по итогам 2 многоцентровых исследований (Wyeth [211] и [220]), показавших, что этот препарат связан с повышенной частотой раннего тромбоза печеночной артерии и высокой смертностью и потерей трансплантата после ТП. С 2000 г. было проведено несколько новых исследований применения ингибиторов mTOR после ТП, которые показали сниженную или такую же частоту тромбоза печеночной артерии у пациентов, получающих сиролимус, по сравнению с контрольной группой [279–281]. Сиролимус — обнадеживающая альтернатива, которая может быть эквивалентной ИКН в предупреждении отторжения трансплантата. Побочные эффекты сиролимуса включают дозозависимую гиперлипидемию, тромбоцитопению, анемию, лейкопению; он не дает нейротоксичности, нефротоксичности и не вызывает сахарного диабета, но замедляет заживление ран [282]. Чтобы оценить значение сиролимуса как основного им-

мунодепрессанта после ТП как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, нужны дальнейшие исследования.

В последние 10 лет идет постепенный, но непрерывный рост применения индукционных препаратов. Цель этого — снизить токсичность иммуносупрессии путем сведения к минимуму использования ИКН и глюкокортикоидов. Параллельно было введено распределение донорских органов согласно оценке MELD; это привело к тому, что ТП выполняется большему количеству пациентов с поражением почек и, следовательно, растет риск нефротоксичности.

Среди индукционных препаратов наиболее интенсивно используются моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-2 (IL-2R; CD25) — даклизумаб и базиликсимаб. Это химерные и гуманизированные антитела, воздействующие на субъединицу рецептора, которая экспрессируется только на активированных Т-лимфоцитах и избирательно подавляет их пролиферацию. Даклизумаб был недавно удален с рынка из-за снижения спроса.

В анализе данных регистрационного исследования базиликсимаба не обнаружено различий в смертности/частоте острого отторжения/потери трансплантата у пациентов, получавших базиликсимаб (52,8 %) и плацебо (44,1 %) (обе группы принимали его в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами). При отдельной оценке HCV-негативных пациентов у больных, получавших базиликсимаб, через 6 мес. была значительно ниже частота острого отторжения по сравнению с группой плацебо [283].

Эти данные подтвердились в недавнем обзоре литературы, включавшем 18 исследований, который показал, что пациенты после ТП, получающие антитела к IL-2R, имели более низкое отношение альбумина к креатинину через 12 мес. и позже, у них реже отмечались острое отторжение, устойчивое к глюкокортикоидам, и дисфункция почек (если ИКН назначались в меньшей дозе или позднее), реже развивался посттрансплантационный сахарный диабет. Различий в выживаемости пациентов и трансплантатов не было [284]. Однако эти препараты следует всегда использовать в сочетании с ИКН во избежание высокой частоты острого отторжения, как показано в ряде исследований [285, 286].

Другая группа индукционных препаратов представлена антитимоцитарными и антилимфоцитарными поликлональными антителами. Это гетерогенные препараты, содержащие кроличьи и лошадиные антитела против человеческих Т-лимфоцитов. В 2 ретроспективных исследованиях [287, 288] на фоне 3-дневной индукции антитимоцитарными антителами в сочетании со стандартной дозой ИКН функция почек была лучше, но различий в выживаемости не было. В одном из исследований [288] отношение альбумина к креатинину было ниже в группе получавших антитимоцитарные антитела.

Между 2000 и 2010 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило несколько непатентованных лекарственных форм ИКН (как циклоспорина, так и такролимуса) и антиметаболитов (МФМ и азатиоприна). Несмотря на неоспоримое экономическое преимущество непатентованных препаратов, все еще остаются опасения в отношении их использования в клинической практике [289–291].

Основное соглашение в трансплантологии заключается в том, что иммуносупрессивные средства нужно рассматривать как препараты, доза которых имеет критическое значение, поэтому непатентованные препараты должны пройти различные стандарты, прежде чем будут одобрены [292].

Текущее мнение сообщества трансплантологии — применение непатентованных иммуносупрессивных препаратов безопасно по сравнению с оригинальными средствами; однако следует принимать некоторые предосторожности [293]. Важно понимать, что биоэквивалентность различных непатентованных средств не доказана и в начале фазы переключения необходим строгий терапевтический мониторинг препаратов [294]. Для оценки реальной роли иммуносупрессивных непатентованных средств необходимы дополнительные исследования.

### Рекомендации

- ИКН по-прежнему составляют основу иммуносупрессивных схем после ТП. Такролимус дает лучшие долгосрочные результаты по выживаемости пациентов и трансплантатов, чем циклоспорин, включая пациентов с гепатитом С (**степень I**).
- На сегодня нет свидетельств того, что сочетание ИКН с МФМ улучшает выживаемость пациентов и трансплантатов по сравнению с сочетанием ИКН и глюкокортикоидов или азатиоприна (**степень I**).
- Индукционные препараты безопасны при использовании с ИКН и позволяют снизить дозу последних, что особенно актуально для пациентов с поражением почек, существовавшим еще до ТП (**степень I**).
- Некоторые сомнения остаются относительно высокой стоимости антител к IL-2R и возможности их негативного влияния на переносимость (**степень III**).

*Схемы для реципиентов особых категорий (с почечной недостаточностью, риском инфекций, риском метаболического синдрома, опухолями de novo, HCV-позитивных и др.)*

### Иммуносупрессивная терапия у пациентов с поражением почек

Хроническое нарушение функции почек, определяемое как СКФ  $\leq 29$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела или развитие терминальной стадии поражения почек, имеет место примерно у 18 % реципиентов печени к 5 годам после ТП [295]. Важнейший фактор риска нефротоксичности — применение ИКН. Одна из причин нефротоксичности ИКН связана с обратимым сужением сосудов почек. В конечном итоге могут развиваться тубулоинтерстициальный хронический фиброз и необратимые изменения [296].

У пациентов с нарушением функции почек назначение индукционных препаратов, особенно антител к IL-2R, возможно с последующим введением ИКН [297–299].

Применение антител к IL-2R как части стратегии по снижению дозы ИКН у пациентов с нарушением функ-

ции почек после ТП изучалось в 3 многоцентровых РКИ [297–299]. В этих исследованиях антитела к IL-2R назначали в сочетании с МФМ, следом, с некоторой задержкой, вводился такролимус в стандартной [299] или сниженной [298] дозе. У пациентов, получавших антитела к IL-2R с последующим введением такролимуса в низкой дозе плюс МФМ и глюкокортикоиды, имело место значительное сохранение СКФ в одном исследовании [298] и заметное улучшение СКФ через 1 и 6 мес. после ТП по сравнению с контрольной группой — в другом [299]. С другой стороны, в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании не было найдено преимуществ в отношении функции почек при использовании иммуносупрессивных протоколов на основе даклизумаба в качестве индуктора с последующим введением такролимуса [297].

Применение МФМ со снижением дозы ИКН (по крайней мере, на 50 %) или отменой последних связано со значительным улучшением функции почек и низким риском острого отторжения, доказанного биопсией [300–305]. Сочетание назначения МФМ с отменой ИКН [306–310], несмотря на улучшение функции почек почти у 60–80 % пациентов, связано с существенным повышением риска острого отторжения (3–30 %) [311], слишком большим по современным стандартам.

Роль азатиоприна в сочетании со снижением дозы или отменой ИКН изучалась только в 3 исследованиях [312–314], показавших улучшение функции почек, но опять-таки с повышением риска отторжения в некоторых случаях [314]. На сегодня не проводилось РКИ, напрямую сравнивающих МФМ и азатиоприн в отношении функции почек [315].

Чтобы снизить дозу или отменить ИКН, у реципиентов печени с нарушением функции почек применялся сиролимус. Однако роль ингибиторов mTOR у пациентов с нарушением функции почек, вызванным ИКН, спорна.

В недавнем метаанализе на основе 11 исследований (включая 3 РКИ) сиролимус не был связан с улучшением функции почек через год, при этом имело место статистически значимое повышение частоты инфекций, сыпи, изъязвления слизистой рта и прекращения терапии [316].

В крупном проспективном открытом рандомизированном исследовании изучался переход от ИКН к режиму иммуносупрессии на основе сиролимуса в целях сохранения функции почек у пациентов после ТП. Всего было рандомизировано 607 пациентов (в течение суток после ТП) на перевод с ИКН на сиролимус ( $n = 393$ ) или продолжение ИКН в течение почти 6 лет ( $n = 214$ ). Изменения исходно скорректированной средней СКФ по формуле Кокрофта—Голта через 12 мес. между двумя группами были незначительны [317]. В более позднем проспективном открытом многоцентровом исследовании пациенты были рандомизированы через 4–12 нед. после ТП на получение сиролимуса + МФМ ( $n = 148$ ) или ИКН + МФМ ( $n = 145$ ). Иммуносупрессивная терапия на основе сиролимуса и МФМ была связана со значительно большим улучшением функции почек от исходного со средним относительным изменением СКФ по сравнению с терапией ИКН и МФМ [318].

Данные по сочетании эверолимуса с отменой или снижением дозы ИКН обнадеживают, но пока не позволяют сделать выводы.



Применение иммуносупрессивного протокола с эверолимусом и отменой ИКН было связано с изначальным улучшением функции почек без повышения риска отторжения [319]. Однако в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании за 6 мес. среднее изменение клиренса креатинина от исходного было одинаковым у пациентов, получавших эверолимус со снижением дозы или отменой ИКН, и пациентов, получавших ИКН в стандартной дозе [320].

Дальнейшие РКИ подтвердили, что ранняя иммуносупрессия эверолимусом без ИКН возможна после ТП и в этом случае имеет место устойчивое сохранение функции почек по сравнению с пациентами, получающими ИКН по крайней мере 3 года [321, 322]. В проспективном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании, длившемся 24 мес., скорректированное изменение оценочной СКФ от рандомизации до 24-го месяца было лучше на фоне эверолимуса + такролимус в сниженной дозе vs только такролимус ( $p < 0,001$ ). Однако рандомизация на отмену такролимуса была остановлена раньше срока из-за значительного повышения частоты подтвержденного биопсией острого отторжения [323, 324].

### Рекомендации

- Режим, состоящий из антител к IL-2R в сочетании с более поздним началом введения такролимуса в сниженной дозе + МФМ и глюкокортикоиды, безопасен и значительно улучшает функцию почек после ТП (**степень I**).
- Монотерапию МФМ нельзя использовать из-за значительной частоты острого клеточного отторжения (**степень I**).
- Назначение МФМ в сочетании со снижением дозы ИКН по крайней мере на 50 % связано со значительным улучшением функции почек и дает низкий риск острого отторжения (**степень I**).
- На сегодня не проводилось РКИ, напрямую сравнивающих МФМ и азатиоприн по действию на функцию почек (**степень III**).
- Перевод на сиролимус безопасен и обеспечивает адекватную иммуносупрессию без повышения частоты отторжения, потери трансплантата или инфекций у реципиентов печени (**степень I**).
- Ранняя иммуносупрессия на основе эверолимуса без ИКН, по-видимому, улучшает функцию почек после ТП, но может повышать частоту острого отторжения (**степень I**).
- Необходимы РКИ с более длительным периодом наблюдения. Более того, остаются еще некоторые сомнения относительно безопасности таких иммуносупрессивных протоколов (**степень III**).

### Иммуносупрессивная терапия у пациентов с гепатитом С

Иммуносупрессивная терапия у пациентов с гепатитом С — это тонкое балансирование между подавлением иммунитета и поддержанием оптимального противовирус-

ного ответа. Однако применение высокоэффективных схем без IFN для излечения гепатита С, скорее всего, не понадобится для индивидуализации иммуносупрессивной терапии в данных условиях.

Показано, что циклоспорин подавляет уровень репликации РНК HCV и экспрессию белков HCV в субгеномной системе размножающихся клеточных культур [325]. Однако в отношении влияния циклоспорина на репродукцию HCV *in vivo* в условиях трансплантации органов однозначных данных пока нет.

Метаанализ, включавший 5 РКИ, не обнаружил значительных различий в отношении смертности, выживаемости трансплантата и подтвержденного биопсией острого отторжения и острого отторжения, устойчивого к глюкокортикоидам, или фиброзирующего холестатического гепатита между иммуносупрессивными схемами на основе такролимуса vs циклоспорин у реципиентов печени с гепатитом С [326].

Учитывая возможное влияние циклоспорина на эффективность противовирусной терапии у реципиентов органов, эта область была исследована в ряде работ, однако полученные результаты противоречивы. Противовирусный эффект циклоспорина во время терапии PegIFN $\alpha$ -2a и RBV у реципиентов печени с рецидивом гепатита С (2-я стадия фиброза по Ishak) оценивался в единственном на сегодня РКИ. У пациентов, переведенных с такролимуса на циклоспорин, частота УВО была выше, чем у получавших такролимус на фоне терапии PegIFN и RBV, но различия не были статистически значимыми [327].

Несмотря на то что данные об увеличении вирусной нагрузки на фоне болюсов глюкокортикоидов звучат убедительно [328, 329], эффект глюкокортикоидной поддержки по-прежнему неоднозначен. Связь между терапией глюкокортикоидами и репродукцией вируса после ТП у реципиентов с гепатитом С подтолкнула многие центры к поддержке идеи с отменой глюкокортикоидов. Однако надежных данных об эффективности такого подхода немного. Быстрое снижение дозы глюкокортикоидов может неблагоприятно отразиться на рецидиве гепатита С [330].

Показано, что краткосрочная поддержка глюкокортикоидами (< 6 мес.) с постепенным снижением дозы связана с менее выраженным прогрессированием фиброза [331–333].

Рассматривая иммуносупрессивные схемы без глюкокортикоидов, 3 проспективных рандомизированных исследования не нашли существенных различий в отношении фиброза печени и вирусной нагрузки при сравнении глюкокортикоидной поддержки с режимами без глюкокортикоидов у реципиентов печени с гепатитом С [334–336]. Эти данные подтвердились в метаанализе. Однако оценка рецидива гепатита С не была однородной, а данные о прогрессировании фиброза, дозах глюкокортикоидов и их отмене не сообщались. Более того, ни одно из исследований не достигло статистической значимости [337].

При сравнении МФМ и азатиоприна в отношении их возможного влияния на рецидив гепатита С после ТП данных в поддержку преимуществ МФМ перед азатиоприном оказалось немного; и в самом деле, азатиоприн, по-видимому, лучше. В недавнем обзоре литературы в 70 % исследований было показано, что тяжесть рецидива гепатита С снижалась на фоне азатиоприна, и только

в 3 исследованиях оказалось, что тяжесть рецидива не менялась, независимо от того, использовался азатиоприн или нет. Ни в одном исследовании не было показано, что азатиоприн связан с усилением тяжести рецидива гепатита С. Наоборот, 6 из 17 исследований с применением МФМ продемонстрировали усиление тяжести рецидива, тогда как 9 из 17 — не обнаружили эффекта [315].

Wiesner et al. [270] напрямую сравнили эффективность МФМ и азатиоприна у HCV-положительных реципиентов печени. Через 6 мес. после ТП отмечалось значительное снижение частоты острого отторжения печени или потери трансплантата в группе МФМ по сравнению с группой азатиоприна. Частота рецидивов гепатита С, определяемая гистологически и по наличию РНК HCV, составила 18,5 % в группе МФМ и 29,1 % в группе азатиоприна через 6 мес. после ТП, но более долгосрочные данные недоступны.

Недавно Kornberg et al. [338] провели проспективное исследование, которое показало, что у пациентов, получавших МФМ, рецидив был диагностирован раньше, чем в группе азатиоприна, но фиброз трансплантата на момент диагноза у них был менее тяжелым. В то же время стадия фиброза существенно увеличилась в группе МФМ за 6 мес. противовирусной терапии по сравнению с группой азатиоприна.

Антифибротические свойства ингибиторов mTOR показаны на животных с поражением печени, при этом прогрессирование фиброза ослаблялось на фоне низкой дозы сиролимуса; сиролимус и эверолимус связаны со значительно менее выраженным прогрессированием фиброза и портальной гипертензии, чем ИКН [339]. Более того, ингибиторы mTOR могут влиять на прогрессирование гепатита С, замедляя репродукцию HCV [340]. *In vivo* данные ограничены и основаны главным образом на ретроспективных исследованиях, показывающих, что сиролимус снижает частоту выраженного фиброза (стадия  $\geq 2$ ) как через 1, так и через 2 года после ТП у реципиентов с гепатитом С, получающих впервые сиролимус, по сравнению с контрольной группой [341]. Данных о связи эверолимуса с рецидивами гепатита С после ТП очень мало [320, 342].

Что касается антитимоцитарных антител, в рандомизированном исследовании, сравнивавшем индукцию тимоглобулином + монотерапия такролимусом vs такролимус + глюкокортикоиды без индукции, частота рецидивов гепатита С была одинакова в обеих группах, но среднее время до гистологического рецидива было меньше в группе тимоглобулина [343]. Антитимоцитарные антитела в индукционной фазе были связаны с более низкой частотой рецидивов гепатита С у пациентов, перенесших ТП. Однако это не повлияло на 1- и 2-летнюю выживаемость и частоту острого отторжения, инфекций и новообразований [344].

У реципиентов печени с гепатитом С, получавших индукционную терапию на основе даклизумаба или базиликсимаба, заметных различий в отношении фиброза печени и вирусной нагрузки выявлено не было [283, 334, 336].

В популяционном исследовании оценивалось применение алектумаба (анти-CD52) у пациентов после ТП. Как в индукционной, так и в контрольной группе положение дел у HCV-положительных пациентов было хуже, чем у HCV-негативных. Более того, усиление репродукции HCV было сильнее выражено на фоне алектумаба, но гистологических данных о рецидиве не было [345].

## Рекомендации

- Сделать выводы о том, есть ли значимые клинические различия между ИКН в отношении течения рецидива гепатита С после ТП, невозможно **(степень I)**.
- Быстрое сокращение иммуносупрессии с помощью глюкокортикоидов может привести у некоторых пациентов к худшему приживлению трансплантата **(степень I)**.
- «Защитная роль» медленной отмены глюкокортикоидов, показанная в нескольких исследованиях, также требует дальнейшего изучения **(степень III)**.
- Однозначных данных в отношении лучшего антипролиферативного средства для реципиентов с гепатитом С по-прежнему нет. Observационные исследования позволяют предположить, что поддержка азатиоприном связана с меньшим прогрессированием фиброза по сравнению с МФМ **(степень II-1)**.
- Чтобы подтвердить эффективность ингибиторов mTOR у реципиентов с гепатитом С, нужны РКИ с соответствующим дизайном. На сегодня очень мало специфических данных в отношении эверолимуса при HCV-инфекции **(степень III)**.
- Муромонаб (ОКТ3) и алектумаб связаны с тяжелыми рецидивами гепатита С **(степень I)**.
- Данные по антителам к IL-2R противоречивы: большинство исследований показывает их безвредность, но в некоторых отмечалось ухудшение рецидива **(степень I)**.

## Иммуносупрессивная терапия у пациентов с ГЦР

Иммуносупрессивная терапия играет центральную роль в повышении риска злокачественных новообразований после ТП, включая рецидив ГЦР.

Исследования *in vitro* и на подопытных животных показали, что ИКН повышают продукцию трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (дозозависимый эффект), что способствует инвазивности опухолевых клеток и их устойчивости к апоптозу. Также данные *in vitro* свидетельствуют, что циклоспорин может индуцировать инвазивный фенотип клеток аденокарциномы за счет механизма, опосредованного TGF- $\beta$  [346]. Более того, у крыс с ГЦР лечение циклоспорином связано со сниженной выживаемостью и большей частотой метастазов [347].

В ретроспективных исследованиях выявлено дозозависимое взаимоотношение между ИКН и рецидивами ГЦР после ТП [348, 349].

При сравнении циклоспорина с такролимусом в отношении ГЦР данные о рецидивах не позволяют сделать определенные выводы, т. к. они основаны на ретроспективных исследованиях. Существуют некоторые свидетельства того, что циклоспорин связан с 5-летней безрецидивной выживаемостью [350] и снижением частоты рецидивов [351], но эти данные не были подтверждены в дальнейших исследованиях [348].

Исследования, оценивающие связь иммуносупрессии и рецидивов ГЦР, показывают, что МФМ не дает такого эффекта [348, 351]. Данных о влиянии азатиоприна на рецидивы ГЦР после ТП нет.

Ингибиторы mTOR после ТП обладают потенциальными противораковыми свойствами. Это объясняется их подавляющим действием на самообновление опухолевой стволовой клетки, на рост (пролиферацию) опухолевых клеток и ангиогенез опухолей. Эти свойства могут сделать ингибиторы mTOR потенциальными иммунодепрессантами выбора у пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦР. На сегодня проведено несколько исследований для проверки эффекта сиролимуса на рецидивы ГЦР и выживаемость пациентов после ТП, но ни одно РКИ не было опубликовано. Большинство этих исследований показало благоприятный эффект сиролимуса, однако доступные данные основаны на клинических сообщениях и ретроспективных исследованиях.

Два недавних метаанализа [352, 353] продемонстрировали снижение частоты рецидивов ГЦР и снижение общей смертности у пациентов, получающих сиролимус.

Согласно единственному проспективному многоцентровому рандомизированному открытому исследованию (SILVER), сиролимус увеличивает безрецидивную выживаемость и общую выживаемость в первые 3–5 лет у пациентов с низким риском с ГЦР, отвечающих Миланским критериям [354, 355].

Учитывая, что рандомизированных контролируемых исследований эверолимуса нет, это указывает на защитный эффект против рецидивов ГЦР. Данные клинических исследований I и I-II фаз позволяют предположить, что монотерапия эверолимусом может стабилизировать выраженное прогрессирование ГЦР [356, 357].

### Рекомендации

- На сегодня существуют свидетельства того, что сиролимус не улучшает долгосрочную безрецидивную выживаемость более 5 лет (**степень I**).
- Преимущество сиролимуса очевидно через 3–5 лет у пациентов с ГЦР, отвечающих Миланским критериям (**степень I**).

### Иммуносупрессивная терапия у пациентов с опухолями *de novo*

Риск возникновения злокачественных опухолей *de novo* в клинической практике одинаков при применении иммуносупрессивных режимов на основе такролимуса или циклоспорина. Только в одном исследовании (одноцентровом) пациенты, получавшие циклоспорин, имели повышенный риск злокачественных новообразований по сравнению с теми, кто получал такролимус [358]. Однако более низкая частота отторжения в группе циклоспорина предполагает его более высокую иммуносупрессивную мощность в этой серии. В отношении ИКН риск злокачественных новообразований в клинической практике может быть связан скорее с дозой, чем с типом ИКН, как показано в РКИ с участием реципиентов почек [359].

На сегодня нет свидетельств связи между применением МФМ и появлением злокачественных новообразований *de novo* после ТП. Данные о МФМ и злокачественных опухолях *de novo* доступны только для реципиентов почек [309] и сердца [360]. После трансплантации сердца МФМ

демонстрирует защитный эффект от впервые возникших злокачественных опухолей.

Опубликованных РКИ, оценивающих эффект ингибиторов mTOR в предупреждении злокачественных опухолей *de novo* после ТП, нет. Доступные данные основаны на клинических сообщениях и ретроспективных исследованиях, что не позволяет сделать определенные четкие выводы. Есть сообщения об улучшении исходов лимфо-пролиферативных заболеваний и саркомы Капоши после перевода пациентов на ингибиторы mTOR [361]. Несмотря на это, многие центры трансплантации часто добавляют к режиму либо переводят на ингибиторы mTOR при наличии факторов риска злокачественных опухолей после ТП или даже когда опухоль уже диагностирована.

### Рекомендации

- Риск возникновения злокачественных опухолей *de novo* в клинической практике одинаков при применении иммуносупрессивных режимов на основе такролимуса или циклоспорина (**степень II-2**).
- В отношении ИКН риск злокачественных новообразований в клинической практике может быть связан скорее с дозой, чем с типом ИКН (**степень I**).
- Данных за связь между применением МФМ и злокачественными новообразованиями *de novo* после ТП нет (**степень III**).
- Опубликованных РКИ, оценивающих эффект ингибиторов mTOR в предупреждении и лечении злокачественных опухолей *de novo* после ТП, нет (**степень III**).

### Полная отмена иммуносупрессивной терапии

Самое большое желание трансплантологов — хорошие отдаленные результаты трансплантации без необходимости долгосрочной фармакологической поддержки [362–364]. Пациенты, длительное время живущие после ТП, часто получают систематическую и избыточную иммуносупрессивную терапию. Следовательно, надо рассматривать стратегию отмены препаратов при условии, что это делается постепенно и под тщательным контролем врачей. Возможность полной отмены иммуносупрессивной терапии после ТП изучалась в нескольких исследованиях [365–375]. В среднем в этих исследованиях цели удалось добиться почти у 20 % пациентов. Однако частота острого отторжения в этой группе была значительна — от 12 до 76,4 %. Более того, в 2 случаях у пациентов, проходящих по протоколу отмены иммуносупрессивной терапии, хроническое отторжение привело к потере трансплантата [369, 373].

После удачной отмены иммуносупрессивной терапии снижалась частота инфекций, реже возникала необходимость лечения сопутствующих заболеваний [376], улучшались сыровоточные уровни креатинина, глюкозы и мочевой кислоты [377] по сравнению с пациентами, у которых иммуносупрессию приходилось продолжать.

Тем не менее, несмотря на такие обнадеживающие результаты, большинство исследований, изучавших отмену иммуносупрессивной терапии, основано на ретроспек-

тивном анализе с участием небольших групп пациентов и проводилось в одном учреждении. Кроме того, отсутствие специфических и четко определенных протоколов отмены иммуносупрессивной терапии и мониторинга пациентов делают эти данные неприменимыми в общей клинической практике [378].

Позднее было проведено 2 проспективных многоцентровых исследования по отмене иммуносупрессивной терапии у детей и взрослых [368, 379]. В 1 исследовании 20 стабильных детей — реципиентов печени от живых родителей проходили отмену иммуносупрессивной терапии; медиана их возраста составила 8 лет и 6 мес. Отмены иммуносупрессивной терапии удалось постепенно достичь за период минимум 36 нед., и пациентов наблюдали в течение периода с медианой 32,9 мес. У 12 из 20 детей трансплантат функционировал нормально в течение периода с медианой 35,7 мес. после отмены иммуносупрессивной терапии. Что интересно, больные со стабильной и приемлемой функцией трансплантата начинали отмену иммуносупрессии позже после трансплантации, чем больные с менее стабильными трансплантатами [368]. В группу взрослых вошли стабильные реципиенты по крайней мере через 3 года после ТП. Среди 98 реципиентов 41 успешно отказался от всех иммуносупрессивных препаратов, тогда как 57 испытали острое отторжение. Переносимость была связана со временем после трансплантации, возрастом реципиента и мужским полом. Преимуществ в отношении функции почек, сахарного диабета или артериальной гипертензии у пациентов после отмены иммуносупрессии не отмечалось [379].

### Рекомендации

- Плановая отмена иммуносупрессивной терапии все еще является экспериментальным подходом и может рассматриваться только в жестких рамках клинических исследований со строгим контролем условий и интенсивным наблюдением (**степень III**).

### Нехирургические осложнения

#### Раннее посттрансплантационное и долгосрочное наблюдение

Большинство пациентов, перенесших ТП, умирают в ранний посттрансплантационный период. Причины смерти и потери трансплантатов различаются в зависимости от периода времени после ТП. В 1-й год почти 60 % смертей и потерь трансплантата приходится на инфекции, интра- и послеоперационные хирургические осложнения, тогда как в дальнейшем в списке причин лидируют злокачественные опухоли *de novo* и сердечно-сосудистые заболевания.

Рецидивы исходного заболевания печени, в частности гепатита С, — значительная и набирающая силу причина поздней дисфункции трансплантата. Частота острого и хронического отторжения постоянно снижалась за прошедшие годы, главным образом, за счет новых мощных иммуносупрессивных препаратов. Примерно у 15–30 % реципиентов печени развивается один и более эпизодов острого клеточного отторжения, которые почти всегда с успехом подавля-

ются путем усиления иммуносупрессии. С другой стороны, хроническое (дуктопеническое) отторжение может быть эффективно остановлено только на ранних стадиях и может приводить к потере трансплантата. Однако частота потери трансплантата в связи с дуктопеническим отторжением значительно снизилась и составляет менее 2 %. Таким образом, острое или хроническое отторжение — не самые частые причины гибели и дисфункции трансплантата.

### Лечение рецидивов гепатита С

Рецидивы гепатита С неизбежны после ТП у пациентов с определяемой РНК HCV [380]. Прогрессирование гепатита С после ТП ускоряется, и HCV-инфицированные реципиенты имеют более низкую выживаемость и приживаемость трансплантатов по сравнению с HCV-негативными реципиентами [381]. Примерно у  $1/3$  HCV-инфицированных реципиентов печени развивается агрессивный рецидив гепатита С после ТП с риском клинической декомпенсации и потерей трансплантата [28, 382]. Наблюдение пациентов с рецидивирующим гепатитом С обычно проводится путем регулярной биопсии печени с оценкой степени некроза и воспаления и стадии фиброза, а также с целью исключить другие возможные причины повреждения трансплантата (отторжение, токсичность препаратов). Раннее выявление пациентов с прогрессирующим гепатитом С очень важно, и проведение биопсии печени, измерение градиента давления в венах печени или ультразвуковой эластографии через год после ТП предоставляют прекрасную возможность выделить тех, у кого фиброз развивается быстро [383–385]. Действительно, наличие выраженного фиброза ( $F \geq 2$  по METAVIR), портальной гипертензии (градиент давления в венах печени  $\geq 6$  мм рт. ст.) или высоких показателей эластографии ( $> 8,6$  кПа) через год после ТП служит отличным предиктором потери трансплантата. Этим пациентам рекомендуется назначать раннюю противовирусную терапию. Ультразвуковую эластографию можно повторить через некоторое время, чтобы оценить прогрессирование фиброза без инвазивных процедур.

### Рекомендации

- Наблюдение пациентов с рецидивирующим гепатитом С после ТП должно включать регулярную оценку повреждения трансплантата. Удобными методами для этого служат биопсия печени, измерение градиента давления в венах печени или ультразвуковая эластография; они должны стать частью протокола наблюдения таких пациентов (**степень II-2**).

### Лечение гепатита С после ТП

Если эрадикация HCV до ТП невозможна, инфекция всегда передается трансплантату сразу после процедуры. Гепатит С после ТП характеризуется усиленным прогрессированием фиброза до развития хронического гепатита или цирроза. В основе фиброза лежит несбалансированное восстановление печени в ответ на повреждение вирусом.



Противовирусная терапия после инфицирования трансплантата может быть начата уже на ранних стадиях (упреждающая терапия) или после того, как повреждение печени станет очевидным [386]. В течение первых месяцев после ТП пациенты еще находятся на мощной иммуносупрессивной терапии, у них повышен риск оппортунистических инфекций или хирургических осложнений, они получают множество препаратов. В нескольких исследованиях, оценивавших упреждающую терапию PegIFN и RBV на ранних стадиях после ТП, показана очень низкая эффективность и плохая переносимость лечения вследствие нарушения функции почек, инфекций и цитопении. На сегодня самым распространенным и классическим подходом к лечению гепатита С после ТП является начало противовирусной терапии, как только повреждение подтверждено гистологически [27, 28]. Показано, что общая частота УВО при лечении PegIFN + RBV после ТП низка (30–40 %), что объясняется, как правило, высокой частотой прекращения лечения (20–38 %), снижения доз (66–73 %) и плохой переносимостью лечения, наблюдаемых у этих пациентов. Реципиенты печени восприимчивы к гематологической токсичности препаратов (особенно анемии). Риск отторжения невысок, но об отторжении сообщалось примерно у 5 % пациентов, получавших IFN. В нескольких сериях случаев оценивалась безопасность и эффективность трехкомпонентной терапии ингибиторами протеазы первого поколения (телапревир или боцепревир) у более чем 300 HCV-инфицированных реципиентов печени [387–389]. У большинства этих пациентов уже развился выраженный фиброз трансплантата ( $\geq F2$ ) или фиброзирующий холестатический гепатит к моменту начала лечения, и около половины из них уже получали лечение после ТП. По сообщениям, общая частота УВО<sub>12</sub> варьировала от 48 до 59 %. Тем не менее отмечалась высокая частота тяжелых НЯ, ведущая к прекращению лечения (13–26 %); наиболее частым побочным эффектом была анемия, и почти во всех случаях приходилось назначать эритропоедин и снижать дозу RBV. Безопасность и эффективность трехкомпонентной терапии телапревиром у пациентов с гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1, с менее тяжелыми рецидивами оценивались только в одном проспективном исследовании: окончательный результат позволил предположить хороший профиль безопасности и улучшенную эффективность с частотой УВО<sub>12</sub> 72 % (53 из 74 пациентов) [390]. Поскольку телапревир и боцепревир являются субстратами и ингибиторами цитохрома CYP3A4 (как и переносчика Р-гликопротеида), необходима существенная коррекция доз циклоsporина и такролимуса; уровень препаратов нужно тщательно отслеживать в начале лечения, а также когда ингибиторы протеаз отменяют [391].

В настоящее время HCV-инфицированные реципиенты печени должны по возможности получать схемы терапии без IFN.

Безопасность и эффективность комбинации софосбувира и RBV, назначаемых в течение 24 нед., изучалась в пилотном несравнительном исследовании II фазы с участием 40 пациентов (леченых или нелеченых) с рецидивом гепатита С через минимум 6 мес. после ТП [392]. Пациенты с декомпенсированным циррозом были исключены. Частота УВО<sub>24</sub> составила 70 %. Несмотря на малый размер выборки профиль безопасности был хорошим, а

наиболее часто возникавшие НЯ — легкими. Аналогично в 2013 г. была начата благотворительная программа применения софосбувира и RBV у пациентов с тяжелым рецидивом гепатита С после ТП. Недавно стали доступны результаты по первым 104 пациентам (включая некоторых с фиброзирующим холестатическим гепатитом) [393]: частота УВО<sub>12</sub> составила более 50 %. И что более важно, отмечалось значительное улучшение клинического состояния пациентов: примерно у  $2/3$  участников уменьшилась или исчезла клиническая декомпенсация, улучшилась функция печени. Элиминация вируса и клиническое улучшение были намного более явными у пациентов с ранним тяжелым рецидивом (диагностированным в 1-й год после ТП), чем у больных с выраженным циррозом через несколько лет после ТП. Эти результаты следует считать отличными, учитывая плохие исходы заболевания.

Безопасность и эффективность схемы, состоящей из паритапревира/ритонавира, омбитасвира, дасабувира и RBV, оценивали у 34 реципиентов печени, инфицированных HCV генотипа 1. Пациенты ранее не получали лечения и имели легкой фиброз. Безопасность была признана хорошей, а частота УВО очень высокой (97 %). Поскольку между паритапревиром и ритонавиром, с одной стороны, и такролимусом и циклоспоринном — с другой существуют взаимодействия, во время противовирусной терапии пришлось внести изменения в иммуносупрессивную терапию [394].

Недавно опубликованы результаты клинического исследования, оценивавшего эффективность и безопасность сочетания в фиксированных дозах софосбувира и ледипасвира с RBV при приеме в течение 12 или 24 нед. [395]. В исследование вошли как леченые, так и нелеченые пациенты, инфицированные HCV генотипа 1 или 4 с фиброзом стадий F0–F4, включая пациентов с декомпенсированным циррозом (оценки В и С по Чайлду—Пью) [395]. Частота УВО составила 97 % (108 из 111) у пациентов с фиброзом F0–F3, 96 % (49 из 51) у пациентов с оценкой А по Чайлду—Пью и 84 % (37 из 44) у пациентов с оценкой В по Чайлду—Пью. Различий в эффективности при лечении 12 или 24 нед. не было, а сам режим имел отличный профиль безопасности. Оценка MELD на 4-й неделе после окончания лечения улучшилась у большинства пациентов с оценками А и В по Чайлду—Пью, у которых была достигнута элиминация вируса.

Также недавно опубликованы данные пациентов, получавших в реальной клинической практике сочетание софосбувира и симепревира с RBV или без него в течение 12 нед. УВО<sub>12</sub> был достигнут у 91 % (60 из 66) пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, большая часть которых ранее уже получала лечение, а  $1/3$  — имела выраженный фиброз или цирроз [396]. В исследовании TARGET, проходившем в реальной клинической практике, большинство пациентов ранее получали лечение, а более 50 % имели цирроз; сочетание софосбувира и симепревира дало у них частоту УВО<sub>4</sub> 90 % (61 из 68) [397].

Значение элиминации вируса после ТП очень высоко, т. к. течение болезни в этих условиях ухудшается. Последнее особенно актуально у пациентов с выраженным поражением печени: фиброз может регрессировать, показатели давления в венах печени — улучшиться, и в конечном итоге выживаемость пациентов выше по сравнению с теми, кто не получал лечения или не ответил на

него [398, 399]. Несмотря на то что это данные пациентов, получавших лечение на основе IFN, они с высокой вероятностью применимы для всех видов лечения, независимо от типа противовирусного режима. Это также подтверждается данными благотворительной программы с лечением софосбувиром, которая обсуждалась выше.

ПоявлениеПППД следует считать началом новой эры в лечении гепатита С.

### Рекомендации

- Противовирусная терапия рекомендована всем пациентам с рецидивом гепатита С; при значительном повреждении трансплантата ( $F \geq 2$ ) лечение нужно начинать рано. УВО связан улучшением исходов у этих пациентов (**степень II-1**).
- Лечение PegIFN и RBV малоэффективно (УВО около 35 %) и больше не рекомендуется в этих условиях (**степень II-2**). Добавление ингибиторов протеазы первого поколения (боцепревилер, теллапревилер) в лечение пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, повышает эффективность, но и увеличивает количество НЯ, поэтому также больше не рекомендуется у реципиентов печени (**степень II-2**).
- Софосбувир и ледипасвир + RBV и софосбувир + симепревилер (с RBV или без него) безопасны и дают высокую частоту УВО у реципиентов печени, инфицированных HCV генотипов 1 и 4, включая пациентов с циррозом. Софосбувир в виде монотерапии или в сочетании с ледипасвиром также безопасен и эффективен при тяжелых рецидивах (т. е. фиброзирующем холестатическом гепатите) (**степень II-1**). У ранее не леченных пациентов с легкими рецидивами высокую эффективность демонстрирует режим из паритапревилера/ритонавира, омбитасвира, дасабувира и RBV, но необходима коррекция доз циклоспоринона и такролимуса из-за взаимодействия препаратов (**степень II-1**).
- Другие схемы без IFN проходят оценку в клинических исследованиях (**степень III**).
- Необходимы дополнительные данные о фармакокинетике и лекарственных взаимодействиях у реципиентов печени (**степень III**).

### Профилактика и лечение рецидивов гепатита В

До того как стали использовать иммуноглобулин против гепатита В в начале 1990-х годов, HBV у инфицированных реципиентов передавался трансплантату более чем в 75–80 % случаев. Риск инфицирования трансплантата был высоким (~ 70 %) у пациентов с циррозом, вызванным гепатитом В, умеренным (~ 40 %) у пациентов с циррозом, вызванным гепатитом D, и низким (< 20 %) у пациентов с острой печеночной недостаточностью. Основной предрасполагающий фактор рецидива гепатита В — высокий уровень ДНК HBV на момент ТП [400].

В последние два десятилетия доступность иммуноглобулина против гепатита В и нуклеозидных аналогов изменила прогноз для пациентов с гепатитом В, перенесших ТП, снизив число рецидивов инфекции. Пациенты,

которым проводится ТП по поводу цирроза, вызванного гепатитом В, имеют сегодня отличные долгосрочные исходы с 5-летней выживаемостью 80 % и выше [18, 401]. Эти цифры сравнимы и даже превосходят показатели у пациентов, которым ТП проводилась по причине других хронических заболеваний печени.

### Профилактика рецидивов гепатита В после ТП

Samuel et al. [400] сообщили о значительном снижении частоты инфицирования трансплантата (с 75 до 33 %) и повышении 3-летней выживаемости (с 54 до 83 %) у пациентов, получавших долгосрочное парентеральное введение иммуноглобулина против гепатита В начиная с момента ТП. Иммуноглобулин против гепатита В, по-видимому, действует посредством нескольких различных механизмов, в частности связывается с циркулирующими вирионами, блокирует рецептор HBV на гепатоцитах, способствует лизису инфицированных клеток за счет независимой от антител клеточно-опосредованной цитотоксичности. Однако монотерапия иммуноглобулином против гепатита В все-таки дает неприемлемую частоту рецидивов гепатита В у пациентов с определяемым уровнем ДНК HBV на момент ТП. В связи с этим современная стратегия по предотвращению рецидивов гепатита В после ТП включает сочетание иммуноглобулина против гепатита В и нуклеозидных аналогов (обычно ламивудина), частота успеха при этом достигает 90 % [402–404]. Среди более 2162 пациентов, получавших различные режимы с иммуноглобулином против гепатита В и ламивудином, за период наблюдения 6–83 мес. рецидив гепатита В возник только у 143 (6,6 %) человек [402]. Более того, метаанализ 6 исследований обнаружил, что сочетание иммуноглобулина против гепатита В и ламивудина (по сравнению с одним иммуноглобулином) снизило частоту рецидивов гепатита В и связанной с ними смерти пациентов более чем в 10 раз [405]. Оптимальная стратегия при устойчивости к ламивудину до конца не проработана, но в этой ситуации пациентам назначают тенофовир. В условиях ТП нужно всегда учитывать нефротоксичность и тщательно наблюдать за функцией почек, поскольку параллельно пациент получает ИКН.

Из-за высокой стоимости иммуноглобулина против гепатита В в нескольких исследованиях была оценена эффективность этого препарата в более низких дозах, при в/м и п/к введении и даже полная его отмена у отдельных пациентов. Все эти сокращенные профилактические стратегии в сочетании с нуклеозидными аналогами эффективно предупреждали рецидивы. Gane et al. [406] сообщили о частоте рецидивов всего 4 % через 5 лет после того, как пациентам делали в/м инъекции иммуноглобулина против гепатита В (400–800 МЕ/мес.) в сочетании с ламивудином. Что важно, такой подход снизил стоимость лечения на 90 % по сравнению с в/в введением высоких доз иммуноглобулина против гепатита В. Короткий курс иммуноглобулина против гепатита В + ламивудин с последующей монотерапией ламивудином был эффективен у пациентов с неопределяемой ДНК HBV на момент ТП [407]. Таким образом, отмена иммуноглобулина против гепатита В на фоне нуклеозидных аналогов может быть хорошим подходом у HBeAg-негативных пациентов, у которых ДНК HBV не определяется на момент ТП.

## Клинические рекомендации

По мере роста эффективности нуклеозидных аналогов встает вопрос: а нужен ли иммуноглобулин против гепатита В вообще? Крупнейшее исследование, опубликованное недавно Fung et al. [408], в котором профилактика проводилась нуклеозидными аналогами (без иммуноглобулина), позволяет предположить, что эта стратегия оправдана: частота вирусологических рецидивов у 176 пациентов, получавших энтекавир в течение 3 лет, была равна нулю. Также опубликованы предварительные данные о безопасности и эффективности тенофовира и эмтрицитабина с иммуноглобулином против гепатита В или без него [409]. У некоторых пациентов, получавших только нуклеозидные аналоги, может вновь появиться HBsAg или повышение активности АЛТ при неопределяемой ДНК HBV. Это поднимает необходимость решения, чего мы добиваемся: профилактики инфицирования трансплантата (для этого потребуются иммуноглобулин против гепатита В) или просто профилактики рецидивов инфекции (в этом случае иммуноглобулин, по-видимому, не нужен) [409]. Поскольку специфическая профилактика повторной инфекции HDV недоступна, наиболее эффективной стратегией предотвращения рецидивов гепатита D будет стандартная профилактика гепатита В иммуноглобулином и противовирусной терапией.

### Рекомендации

- Сочетание иммуноглобулина против гепатита В и нуклеозидных аналогов — эффективная стратегия профилактики рецидивов гепатита В у большинства HBV-инфицированных пациентов, которым выполняется ТП (**степень I**).
- Пациенты с неопределяемой ДНК HBV на момент ТП и отсутствием устойчивости к нуклеозидным аналогам — наилучшие кандидаты для использования иммуноглобулина против гепатита В в низких дозах или краткосрочно (1–3 мес.) с последующей монотерапией нуклеозидными аналогами (**степень I**).
- Монотерапия энтекавиром или тенофовиром, по-видимому, эффективна для предупреждения рецидивов инфекции, но, вероятно, недостаточна для профилактики инфицирования HBV трансплантата (**степень II-2**).

### Лечение рецидивов гепатита В после ТП

При рецидиве в крови вновь появляется HBsAg и определяемые количества ДНК HBV; зачастую это сопровождается клинической картиной рецидива. Цель терапии — остановить репродукцию HBV и предотвратить потерю трансплантата. При почечной недостаточности препаратом выбора может быть энтекавир. Тенофовир — лучшая альтернатива у пациентов с устойчивостью к ламивудину [17].

### Рекомендации

- Лечение рецидива гепатита В нужно начинать немедленно, используя для этого энтекавир или тенофовир (**степень II-3**).

### Профилактика после ТП от анти-HBc-позитивных доноров

Cholongitas et al. [179] провели обзор 38 исследований по применению органов анти-HBc-позитивных доноров при ТП 788 HBsAg-негативным реципиентам. Вероятность возникновения гепатита В *de novo* у реципиентов, не получивших иммунопрофилактику, составила 47,8 % для серонегативных пациентов (анти-HBc- и анти-HBs-негативных) и 15,2 % для пациентов с серологическими маркерами перенесенной инфекции (анти-HBs- и/или анти-HBc-позитивных); частота гепатита В была особенно низкой (1,5 %) у анти-HBc- и анти-HBs-позитивных реципиентов. Посттрансплантационная иммунопрофилактика гепатита В значительно снизила вероятность возникновения инфекции *de novo* — с 28 (без профилактики) до 8,2 % (с профилактикой).

У пациентов, получивших печень от анти-HBc-позитивных доноров, были испробованы различные стратегии посттрансплантационной профилактики: только иммуноглобулин против гепатита В, только ламивудин, сочетание иммуноглобулина и ламивудина и/или вакцинация против гепатита В. Однако выяснилось, что наилучшим по экономической эффективности методом оказалась монотерапия ламивудином, дававшая низкую частоту инфицирования трансплантата (< 3 %). Иммуноглобулин против гепатита В не должен использоваться у HBsAg-негативных пациентов, получивших печень от анти-HBc-позитивных доноров.

### Рекомендации

- Профилактика рецидива гепатита В у пациентов, получивших печень от анти-HBc-позитивного донора, должна быть начата сразу после ТП, если у реципиента нет антител к HBs (**степень II-2**).
- Монотерапия ламивудином — наилучший по экономической эффективности метод. Иммуноглобулин против гепатита В не должен использоваться у HBsAg-негативных пациентов, получивших печень от анти-HBc-позитивных доноров (**степень II-2**).

### Лечение после ТП по поводу алкогольного поражения печени

Исходы у пациентов после ТП по поводу алкогольного поражения печени хорошие, не хуже, чем у пациентов после ТП при других заболеваниях печени [410]. Естественное течение алкоголизма предполагает чередование рецидивов с ремиссиями, т. е. тщательная оценка состояния перед ТП и наблюдение после операции имеют решающее значение для достижения успеха. Поскольку общепринятого определения рецидива алкоголизма в настоящее время не существует, частота рецидивов, по сообщениям, сильно варьирует — от 10 до 50 % [411, 412], что, как и следовало ожидать, значительно ниже, чем у лиц без ТП. В большинстве этих исследований под рецидивом понималось любое употребление алкоголя независимо от

количества. Показано, что большинство пациентов после ТП отказываются от алкоголя или употребляют его в небольших количествах [413]. Длительные исследования продемонстрировали, что случайное или умеренное злоупотребление не влияет на функцию трансплантата и выживаемость пациентов. Почти у 10–20 % пациентов с рецидивом употребление алкоголя будет носить опасный характер [414]. Несмотря на различия в данных литературы, большинство исследований позволяет предположить, что опасный характер употребления алкоголя после ТП связан со сниженной выживаемостью [411, 415, 416]. Более низкая выживаемость пациентов с рецидивом четко видна в исследованиях с периодом наблюдения 10 лет [42, 415]; в исследованиях с наблюдением в течение 5 лет это различие менее очевидно [417, 418]. В связи с этим всех пациентов с анамнезом алкогольного поражения печени следует поощрять к поддержанию полного отказа от алкоголя после ТП и к лечению у нарколога или консультированию в случае, если они начинают регулярно употреблять алкоголь после операции.

Поскольку пациенты с алкогольным поражением печени очень часто являются заядлыми курильщиками, важно помнить о высокой частоте новообразований ротовой полости и глотки; перед трансплантацией проводят полный осмотр полости рта, гортани и глотки, которые повторяют периодически и после ТП.

#### Рекомендации

- Всех пациентов с алкогольным поражением печени в анамнезе нужно поощрять к поддержанию полного отказа от приема алкоголя после ТП (**степень II-2**).
- В случае рецидива и регулярного употребления алкоголя пациент должен пройти лечение у психиатра или консультирование (**степень II-3**).
- Целесообразно специальное наблюдение для оценки злоупотребления алкоголем у пациентов после ТП, т. к. опасный характер употребления, хоть и нечасто, приводит к снижению выживаемости (**степень II-2**).

#### Рецидив неалкогольной жировой болезни печени

НАЖБП и НАСГ (рецидив или *de novo*) — частое явление после ТП [419, 420]. Основные факторы риска НАЖБП и НАСГ после ТП — это ИМТ до и после ТП, сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. Вновь возникшие или повторные НАЖБП и НАСГ могут проявляться повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз и/или типичными изменениями при УЗИ; однако, чтобы отличить НАЖБП и НАСГ от других причин повышения биохимических показателей функции печени, может потребоваться биопсия.

На сегодня нет данных о том, что рецидив НАСГ может привести к выраженному фиброзу или даже циррозу печени, но большинство этих исследований ограничено коротким периодом наблюдения [421]. Специфических

рекомендаций по профилактике и лечению рецидивов НАСГ нет, за исключением того, что следует избегать излишнего набора массы тела и лечить сахарный диабет и дислипотедемию.

Несмотря на отсутствие убедительных данных за специфическую иммуносупрессивную стратегию у пациентов, перенесших ТП по поводу цирроза, вызванного НАСГ, целесообразно, по-видимому, назначать минимальные дозы глюкокортикоидов.

#### Рекомендации

- Чтобы подтвердить *de novo* или рецидив НАЖБП и НАСГ и исключить другие причины повышения биохимических показателей функции печени, может потребоваться биопсия (**степень III**).
- Специфических рекомендаций по профилактике и лечению НАЖБП и НАСГ после ТП нет, за исключением того, что следует избегать излишнего набора массы тела и лечить сахарный диабет, дислипотедемию и артериальную гипертензию (**степень III**).

#### Рецидив холестатического поражения печени

Частота рецидивов АИГ, ПБЦ и ПСХ варьирует от 10 до 50 %, но их влияние на функцию трансплантата и выживаемость пациентов минимально [422, 423]. Тем не менее недавнее исследование показало, что рецидив ПСХ может привести к потере трансплантата почти у 25 % пострадавших пациентов [157]. Кроме того, частота рецидивов ПСХ, по-видимому, выше при трансплантации печени живого донора [424].

#### Рекомендации

- Рецидив аутоиммунного или холестатического поражения печени должен быть подтвержден биопсией и/или холангиографией (ПСХ) (**степень II-3**).
- Данных за профилактическое применение урсодезоксихолевой кислоты после ТП по поводу ПБЦ или ПСХ нет (**степень III**).

#### Лечение рецидива ГЦР

Литературы по лечению рецидивов ГЦР после ТП очень мало. Большая часть усилий вкладывается в тщательный подбор кандидатов на ТП, чтобы свести к минимуму риск рецидива ГЦР. Прогноз в последнем случае не предвещает ничего хорошего, поскольку методов лечения на момент постановки диагноза очень немного: рецидив ГЦР случается у 8–20 % реципиентов и обычно проявляется в первые 2 года после ТП с медианой выживаемости менее 1 года [83].

Одна из основных тем исследований у пациентов, которым выполняется ТП по поводу ГЦР, — это влияние иммуносупрессии на рецидивы злокачественных ново-



образований. Тот факт, что более мощная иммуносупрессия связана с более высоким риском рецидива, не подтвержден в РКИ. Что касается роли ингибиторов mTOR в развитии рецидива ГЦР — это все еще спорный момент. Ингибиторы mTOR снизили популярность в контексте трансплантации благодаря низкой нефротоксичности и потенциальному противоопухолевому эффекту. Путь mTOR — ключевой регулятор пролиферации клеток и ангиогенеза — процессов, задействованных в канцерогенезе. Сиролимус и эверолимус одобрены FDA для лечения тяжелого рака почки после неудачи с препаратами первой линии (сунитиниб и сорафениб). Тем не менее единственные убедительные данные о влиянии ингибиторов mTOR на рост ГЦР основаны на доклинических моделях [425]. Клинические данные, позволяющие предположить потенциальные преимущества, опираются на неконтролируемые предварительные и ретроспективные анализы [83, 425, 426]. В настоящее время ингибиторы mTOR оцениваются в нескольких клинических исследованиях как препараты для лечения тяжелого ГЦР и как адъювантная терапия при ГЦР у пациентов после ТП и чрезартериальной химиоэмболизации. Результаты этих исследований станут известны в ближайшие годы [425].

Крупное РКИ с участием пациентов без ТП показало, что системное лечение ингибитором мультикиназы сорафенибом продлевало жизнь пациентам с тяжелым ГЦР [427]. Поскольку большая часть рецидивов ГЦР после ТП связана с системной диссеминацией опухоли, в нескольких ретроспективных когортных исследованиях, изолированных описаниях случаев и небольшом исследовании «случай-контроль» оценивалась безопасность и эффективность сорафениба именно в этих условиях [428, 429]. Хотя полученные результаты позволяют предположить, что сорафениб может быть связан с преимуществом в выживаемости с приемлемым профилем безопасности, рекомендации к его использованию не могут быть сформулированы на основе существующих данных.

Другая ситуация складывается у пациентов, у которых цирроз печени прогрессирует через несколько лет, в большинстве случаев из-за рецидива гепатита С. При этом ГЦР может развиваться *de novo*, и лечение должно, по-видимому, быть таким же, как у пациентов без иммунодефицита: резекция печени, радиочастотная абляция или чрезартериальная химиоэмболизация (при технической возможности), а в отдельных случаях может быть показана даже ретрансплантация.

### Рекомендации

- На сегодня существуют свидетельства того, что сиролимус не улучшает долгосрочную безрецидивную выживаемость более 5 лет (**степень I**).
- Преимущество сиролимуса очевидно через 3–5 лет у пациентов с ГЦР, отвечающих Миланским критериям (**степень I**).
- Подход к лечению рецидива ГЦР после ТП должен быть индивидуальным. Данных в поддержку применения сорафениба при диссеминированном рецидиве нет (**степень III**).

### Лечение нарушения функции почек

У большинства пациентов, переживших первые 6 мес. после ТП, возникают нарушения функции почек. У 30–40 % пациентов развивается хроническое поражение почек 3–4-й стадии с кумулятивным риском терминальной стадии, требующей проведения диализа или даже трансплантации почек, 5–9 % в течение первых 10 лет после ТП [295, 430]. Количество пациентов с почечной недостаточностью после ТП в последнее время стало еще больше в связи с распределением органов по оценке MELD и необходимостью трансплантации условно пригодных органов.

Хроническая почечная недостаточность — очень важный вопрос в лечении пациентов после ТП. Поражение почек может иметь место еще до ТП, может развиваться либо усилиться во время ТП и/или возникнуть в раннем или позднем послеоперационном периоде. Этиология нарушения функции почек после ТП многогранна, включая (длительное) применение иммуносупрессивных схем на основе ИКН, дисфункцию почек до операции (гепаторенальный синдром, другие заболевания почек), острую почечную недостаточность во время ТП и артериальную гипертензию, сахарный диабет, атеросклероз до и после ТП. Считается, что на ИКН приходится более 70 % случаев терминальной стадии поражения почек после ТП [430]. Острая почечная недостаточность, как и хроническое поражение почек, связана со статистически значимым увеличением риска смертности в ранний и поздний посттрансплантационный период [295, 431].

В связи с этим после ТП обязательны постоянный скрининг и устранение потенциальных факторов риска, а также регулярный мониторинг функции почек и коррекция иммуносупрессивной терапии. В настоящее время нет рекомендаций, касающихся роли биопсии почек в условиях поражения их после ТП [311]. Проводились исследования с целью предупредить или снизить частоту почечной недостаточности, связанной с ИКН, путем использования иммуносупрессивных режимов без ИКН или ранней минимизации их применения [310, 321, 432]. Однако иммуносупрессивные режимы без ИКН и сегодня служат причиной высокой частоты острого клеточного отторжения.

### Рекомендации

- Постоянный мониторинг функции почек после ТП для выявления и лечения хронического поражения почек, включая достаточное устранение потенциальных факторов риска, обязателен и должен начинаться сразу после ТП (**степень II-2**).
- У пациентов с нарушением функции почек следует как можно скорее рассмотреть уменьшение доз или отмену иммуносупрессивной терапии, связанной с ИКН, либо применение протоколов без этих препаратов (**степень I**).
- При терминальной стадии поражения почек у пациентов после ТП оптимальным решением служит трансплантация почек (**степень II-3**).

### Профилактика и лечение инфекций

Инфекционные осложнения — основная причина заболеваемости и смертности после трансплантации: они поражают около  $2/3$  реципиентов. Профилактика инфекций и агрессивная диагностическая стратегия — краеугольный камень любой программы трансплантации паренхиматозных органов.

Антимикробная профилактика снизила частоту и тяжесть посттрансплантационных инфекций, повысив тем самым выживаемость пациентов [433]. Упрощенно типы инфекций, возникающих после ТП, можно разделить на три временные зоны [434]: 1) 1-й месяц после процедуры, когда наиболее часты внутрибольничные инфекции, в основном связанные с операцией и послеоперационным уходом; 2) 2–6 мес. после ТП, когда иммуносупрессия достигает максимума, а главной причиной заболеваемости становятся оппортунистические инфекции и реактивация латентных инфекций; 3) более 6 мес. после ТП, когда основная причина проблем — внебольничные инфекции.

### Бактериальные инфекции

Патогенные бактерии — самая частая причина инфекций после ТП. В большинстве случаев выделяются грам-отрицательные возбудители, такие как *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Бактериальные инфекции поражают главным образом операционную рану, брюшную полость, мочевыделительную систему и кровь. Хотя инфекции операционной раны коррелируют с повышением заболеваемости, инфекции брюшной полости дают повышенную смертность и могут быть связаны с потерей трансплантата [435].

### Вирусные инфекции

**Цитомегаловирус.** CMV-инфекция остается самой значимой оппортунистической инфекцией у реципиентов печени. Показано, что адекватная стратегия профилактики намного снижает ее частоту, но заболеваемость по-прежнему сохраняется. Самые частые клинические проявления CMV-инфекции — вирусемия, угнетение кроветворения и вовлечение ЖКТ (колит), включая печень (гепатит) [436, 437].

Риск CMV-инфекции повышает использование печени от CMV-позитивных доноров у CMV-негативных реципиентов, перенесенные эпизоды острого отторжения и применение интенсивной иммуносупрессии.

Пациентам со стойкой или растущей вирусемией (CMV-инфекция) необходимо назначать ганцикловир или валганцикловир, как и всем пациентам, у которых инфекция превращается в полноценную болезнь. Для ранней диагностики этой частой инфекции важно выявление вирусемии с помощью ПЦР на CMV в первые месяцы после ТП [433, 436, 437]. При легком течении можно использовать ганцикловир в/в или валганцикловир внутрь; при более тяжелом — ганцикловир в/в [436, 437].

**Вирус Эпштейна—Барр.** Серопозитивность на EBV до ТП и агрессивные режимы иммуносупрессии (например, антилимфоцитарный глобулин) после ТП повышают риск

посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) [438]. Последние следует подозревать у реципиентов печени (особенно лиц с высоким риском) при появлении лихорадки, похудения, ночной потливости, даже в отсутствие лимфаденопатии. Необходимо провести радиологический анализ, т. к. вирусемия EBV не является диагностическим критерием связанных с EBV ПТЛЗ [439].

Первый шаг в лечении ПТЛЗ — сокращение иммуносупрессивной терапии. Лечение также включает ритуксимаб, химио- и лучевую терапию; если снижение иммуносупрессии не дает эффекта, может потребоваться операция. Всегда нужно проводить многопрофильное обследование, включая консультацию онколога.

**Genatum E.** Несмотря на распространенность гепатита E у жителей Центральной Европы, реципиенты печени болеют им редко, однако вирус гепатита E (HEV) может вызывать заражение трансплантата и его дисфункцию. Поэтому скрининг на РНК HEV должен быть частью диагностического обследования пациентов перед ТП.

### Грибковые инфекции

В последние два десятилетия общая заболеваемость инвазивными грибковыми инфекциями остается неизменной; отмечается лишь значительное снижение заболеваемости инвазивным кандидозом и небольшое увеличение заболеваемости инвазивным аспергиллезом [440]. Выявленные факторы риска инвазивных грибковых инфекций включают уменьшение длительности операции, необходимость интраоперационных трансфузий, время хранения трансплантата на холоде, Y-образный анастомоз желчных путей по Ру, тромбоз воротной вены, подтвержденные биопсией эпизоды отторжения, ретрансплантацию и диализ [440–442].

Диагностика инвазивных грибковых инфекций затруднена из-за того, что культуры крови относительно нечувствительны. Другие методы имеют различную точность: у теста на бета-d-глюкан (*Candida spp.*) и галактоманнан (*Aspergillus spp.*) она непостоянна, тогда как тест на выявление криптококкового антигена в крови и спинномозговой жидкости высоконадежен [437]. Противогрибковая терапия основана не только на правильном выборе препарата, но и на снижении иммуносупрессии.

**Кандидоз.** Фунгемия или перитонит, вызванный *Candida albicans* или другими представителями рода *Candida* (например, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*), — ведущие причины ранней инвазивной инфекции после ТП.

Пероральная профилактика кандидоза рекомендуется в первые месяцы после ТП, т. к. снижает смертность от грибковых инфекций. В настоящее время из противогрибковых средств чаще всего используется флуконазол [443].

**Аспергиллез.** Инфекции, вызванные *Aspergillus spp.*, могут активироваться при заражении ими еще до ТП или в результате новой среды и нового больничного окружения.

Основная мишень инфекции — легкие, а при диссеминации поражается чаще всего ЦНС. Клинические признаки инфекции ЦНС требуют рентгенологического исследования и исследования спинномозговой жидкости.

Профилактика аспергиллеза рекомендуется только в определенных ситуациях высокого риска: при длительном применении глюкокортикоидов до ТП (например, при АИГ), при острой почечной недостаточности, требующей диализа, острой печеночной недостаточности, ретрансплантации, высокой частоте трансфузий при операции, ранней повторной операции и стойкой почечной недостаточности после ТП. Если риск инфекции умеренный, препаратом выбора служит ингаляционный амфотерицин В, но при высоком риске ( $\geq 3$  факторов риска) показан микафунгин [437].

*Pneumocystis jirovecii*. Пневмоцистная пневмония редко встречается во время профилактики триметопримом/сульфаметоксазолом [444]. Профилактика против инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, в основном состоит в назначении на 6–12 мес. котримоксазола (при аллергии на сульфонамиды можно использовать дапсон или пентамидин) [437, 444]. Клиническая картина неявная с рано появляющейся одышкой, но относительно слабыми изменениями при рентгенографии грудной клетки. Триметоприм/сульфаметоксазол — препарат выбора, но он может вызывать нарушение функции почек. Глюкокортикоиды эффективны в качестве вспомогательной терапии, чтобы снизить воспаление в легких и уменьшить последующий фиброз.

### Микобактерии

Активный туберкулез диагностируется у 0,47–2,3 % реципиентов печени; происходит это главным образом в 1-й год после ТП [445, 446]. Обычные симптомы — лихорадка, ночная потливость и похудение, но поскольку у реципиентов печени чаще встречается нелегочный туберкулез (по сравнению с населением в целом), возможны атипичные проявления.

Лечение латентного туберкулеза необходимо, т. к. поставить этот диагноз у пациентов после трансплантации не всегда легко и он вызывает высокую смертность. Стандартная терапия — изониазид в течение 9 мес. (в сочетании с витамином В<sub>6</sub>). Она показана в следующих случаях: положительная проба Манту, нелеченый туберкулез в анамнезе, данные рентгенографии грудной клетки, указывающие на туберкулез.

Лечение активного туберкулеза после трансплантации не стандартизировано и не подтверждено в РК [447]. Более того, лечение активного туберкулеза осложняется лекарственными взаимодействиями между противотуберкулезными и иммуносупрессивными препаратами и возможной гепатотоксичностью препаратов первой линии против туберкулеза [445]. Поэтому при нетяжелом туберкулезе лечение должно включать изониазид и этambutол; рифамицинов следует избегать. Если применение изониазида невозможно, его можно заменить левофлоксацином. Пациентов с тяжелым туберкулезом нужно лечить рифамицином в начальной и поддерживающей фазах.

## Рекомендации

- У пациентов с высоким риском CMV-инфекции следует проводить профилактику длительностью по крайней мере 3 мес. (**степень II-2**).
- Всегда следует помнить о возможности ПТЛЗ у пациентов после ТП, особенно у лиц с высоким риском: с лихорадкой, похудением, ночной потливостью, даже в отсутствие лимфаденопатии (**степень III**).
- Пероральная профилактика кандидоза рекомендуется в первые месяцы после ТП, т. к. снижает смертность от грибковых инфекций (**степень II-3**).
- Профилактика аспергиллеза рекомендуется только в ситуациях высокого риска (**степень II-3**).
- Профилактика пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, триметопримом/сульфаметоксазолом должна проводиться всем реципиентам печени в течение 6–12 мес. (**степень II-2**).
- Для лечения пневмоцистной пневмонии применяется триметоприм/сульфаметоксазол. Глюкокортикоиды эффективны в качестве вспомогательной терапии, чтобы снизить воспаление в легких и уменьшить последующий фиброз (**степень II-3**).
- Пациентам, получающим лечение туберкулеза, нужно проводить мониторинг на возможную гепатотоксичность и острое отторжение (**степень II-3**).

*Профилактика и лечение сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром), остеопороза и опухолей de novo*

### Метаболический синдром

Метаболический синдром представляет собой растущую проблему в лечении реципиентов печени. Клинические проявления метаболического синдрома, особенно сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дислиппротеидемия и артериальная гипертензия по отдельности или в сочетании, вносят свой вклад в послеоперационную заболеваемость и смертность. Распространенность метаболического синдрома у реципиентов печени составляет 50–60 % [420]. Сахарный диабет диагностируется у 10–64 % пациентов после ТП, ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) — у 24–64 %, дислиппротеидемия — у 40–66 %, артериальная гипертензия — у 40–85 % [437].

Учитывая высокую распространенность метаболического синдрома и его различных клинических проявлений, у пациентов, перенесших ТП, значительно повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по сравнению с обычным населением того же возраста и пола [448]. По данным нескольких публикаций, этот повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний колеблется от около 10 % в первые 5 лет до 25 % через 10 лет после ТП [448, 449]. Таким образом, на сердечно-сосудистые заболевания приходится почти 1/4 смертей в долгосрочных исходах ТП [449, 450].

Многочисленные публикации показывают, что используемые в настоящее время иммуносупрессивные режимы вызывают как усиление исходных системных и

метаболических нарушений, так и появление их *de novo* после ТП (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение) [449].

В связи с этим, чтобы избежать сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обязательны постоянная стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний и интенсивное лечение метаболического синдрома, в частности раннее выявление и лечение метаболических нарушений, а также модификация факторов риска, включая коррекцию иммуносупрессивных режимов.

У пациентов, получающих лечение ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (статины), всегда следует учитывать возможные взаимодействия с ИКН, т. к. и статины, и ИКН разрушаются цитохромом СYP3A4. Это может привести к повышению концентрации статинов и росту риска рабдомиолиза. Следовательно, нужно всегда начинать с низкой дозы статинов и постепенно повышать ее при тщательном наблюдении за пациентом, чтобы не пропустить возможные НЯ.

Предпочтительнее гидрофильные статины, такие как флувастатин и правастатин, т. к. они не метаболизируются СYP3A4 и вызывают меньше метаболических взаимодействий.

### Рекомендации

- Поскольку реципиенты печени имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, обязательно эффективное и быстрое устранение модифицируемых факторов риска в виде изменения образа жизни, медикаментозной терапии и коррекции иммуносупрессивных режимов, чтобы предупредить развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (**степень III**).
- Как можно скорее необходимо назначить различные препараты для контроля артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения (**степень II-3**).
- Дополнительные эффективные возможности представляет здоровое питание и регулярная физическая нагрузка (**степень III**).

### Остеопороз

У пациентов с терминальной стадией поражения печени плотность костей ниже, чем у контрольной группы населения того же возраста. Потеря костной ткани усиливается в первые 6 мес. после ТП независимо от минеральной плотности костей до операции; это повышает риск переломов, вызывающих рост смертности и снижение КЖ [451, 452]. Через 6–12 мес. после трансплантации потеря костной ткани прекращается и плотность костей восстанавливается.

Среди факторов риска посттрансплантационного остеопороза важное место принадлежит низкой минеральной плотности костей до ТП [453, 454]. Это в целом может быть вызвано плохим питанием и низкой физической активностью, нарушением всасывания витамина D при холестагических заболеваниях печени, применением глюкокортикоидов у пациентов с АИГ и прямой токсичностью алкоголя у злоупотребляющих пациентов [455]. После ТП факторами риска низкой минеральной плотности костей и повышен-

ной частоты переломов служат иммуносупрессивная терапия (в частности, глюкокортикоидами), женский пол, старший возраст, низкий ИМТ и нарушение функции почек.

В связи с этим регулярное измерение минеральной плотности костей рекомендовано как до, так и после ТП. При остеопении и низкой минеральной плотности костей назначают препараты кальция и витамина D; до ТП при переносимости рекомендуются упражнения с нагрузкой на ноги и позвоночник. При остеопорозе и/или повторных переломах следует назначить бисфосфонаты.

### Рекомендации

- Оценку минеральной плотности костей следует проводить ежегодно у пациентов с остеопорозом и остеопенией и 1 раз в 2–3 года у пациентов с нормальной костной плотностью. В дальнейшем необходимость в скрининге зависит от прогрессирования изменений минеральной плотности костей и от факторов риска (**степень II-3**).
- Пациенты после ТП с остеопенией должны регулярно выполнять упражнения с нагрузкой на ноги и позвоночник и получать препараты кальция и витамина D (**степень II-3**).
- При остеопорозе или повторных переломах следует назначить бисфосфонаты (**степень II-2**).

### Злокачественные новообразования *de novo*

После сердечно-сосудистых заболеваний злокачественные новообразования *de novo* представляют ведущую причину смертности начиная со 2-го года после ТП. Обсервационные исследования показали увеличение риска в 2–3 раза в отношении рака паренхиматозных органов и в 30 раз и более — частоты лимфопрлиферативных злокачественных новообразований по сравнению с населением в целом [450, 456, 457]. В нескольких работах сообщается, что частота рака *de novo* колеблется от 3 до 26 %, в основном в зависимости от длительности наблюдения, с постоянным ростом риска до 19 и 34 % через 10 и 15 лет после ТП соответственно [450, 456, 457].

Главная причина злокачественных новообразований *de novo* в посттрансплантационный период связана со снижением иммунитета, вызванным иммуносупрессивной терапией, а также другими факторами риска канцерогенеза, в частности вирусными инфекциями с онкогенным потенциалом (например, EBV, вирус папилломы человека), ПСХ, курением и злоупотреблением алкоголем. В целом повышенная частота обычных злокачественных опухолей не выявляется в отсутствие факторов риска.

Самое частое злокачественное новообразование *de novo* у реципиентов печени — рак кожи [458]. Причем такие новообразования, как плоскоклеточный и базальноклеточный рак, встречаются чаще, чем меланома. Их частота у реципиентов печени в 20 раз выше, чем у обычного населения того же пола и возраста; в целом рак после ТП в большей степени склонен к агрессивному течению, рецидивам и метастазированию, чем у людей, которым не выполнялась ТП [459]. К основным факторам риска



немеланомного рака кожи после ТП относятся старший возраст, длительное пребывание на солнце и солнечные ожоги, светлая кожа и рак кожи в анамнезе [460].

У пациентов с алкогольным циррозом особенно высок риск рака верхних отделов ЖКТ, ротовой полости, гортани и глотки, а также рака легкого [450, 461]. Курение до и после ТП еще больше повышает риск впервые возникших злокачественных опухолей головы, шеи и легких, что подчеркивает важность отказа от курения среди кандидатов на ТП и реципиентов печени [462].

У серопозитивных на EBV пациентов до ТП и пациентов, получающих более агрессивную иммуносупрессивную терапию после ТП (например, антилимфоцитарный глобулин), повышен риск ПТЛЗ. Эти заболевания всегда нужно подозревать у реципиентов печени, особенно у лиц с высоким риском, у которых отмечается лихорадка, похудение и ночная потливость, даже в отсутствие лимфаденопатии.

Значительно более высокий риск рака толстой кишки продемонстрирован у пациентов с ПСХ и ВЗК после ТП [450]. Таким пациентам рекомендуется ежегодно проходить скрининговую колоноскопию [463].

Развитие *de novo* злокачественных опухолей паренхиматозных органов оказывает большое влияние на исходы ТП за счет по большей части плохого прогноза. Вероятность выживания реципиента печени с диагнозом рака *de novo* в основном зависит от локализации опухоли, ее типа и стадии. В целом исход у них хуже, чем у обычного населения с тем же диагнозом. В недавнем исследовании показана медиана выживаемости менее 3 лет после постановки диагноза рака *de novo* [457].

Многие известные факторы риска злокачественных новообразований *de novo* не могут быть модифицированы, в частности возраст, исходное заболевание печени. Поэтому несколькими группами предложены программы регулярного онкологического надзора, но ни одна из этих рекомендаций не основана на научных данных [463]. Недавняя работа показала улучшения как в частоте выявления рака, так и в выживаемости пациентов с некожными формами рака после введения строгого надзорного протокола для всех реципиентов печени [457]. Однако для выбора оптимального надзорного протокола после ТП с индивидуализированным подходом к пациентам со специфическими профилями риска необходимы дополнительные данные.

### Рекомендации

- После ТП целесообразны протоколы скрининга злокачественных новообразований, особенно у пациентов с повышенным риском; это позволит выявлять опухоли *de novo* на ранней стадии, когда они еще могут быть излечены (**степень II-2**).
- Пациенты, перенесшие ТП в связи с алкогольным поражением печени, должны проходить по протоколу с особо интенсивным надзором для выявления опухоли верхнего отдела ЖКТ, ротовой полости, гортани, глотки и легких (**степень II-3**).
- Пациенты, которым ТП проведена по поводу ПСХ с сопутствующими ВЗК, должны проходить ежегодную колоноскопию (**степень II-3**).

## Образ жизни в долгосрочной перспективе

### Качество жизни

Цель трансплантации — не только обеспечить выживаемость пациента, но и вернуть ему то же состояние здоровья, которое у него было до болезни, а также достичь равновесия между функциональной эффективностью трансплантата и психологической и физической цельностью личности пациента. Вот почему произошли изменения в оценке медицинских вмешательств в области трансплантации органов, как и в других областях медицины [464, 465].

Используемые ранее параметры, такие как клиническое обследование, биохимические и инструментальные тесты, частота выживаемости, были совмещены с новыми индикаторами, которые оценивают взаимодействие между стоимостью (как для человека, так и для экономики) и преимуществами любого вмешательства касательно КЖ [466, 467].

К сожалению, количественные показатели КЖ реципиентов печени активно не изучались и не стандартизованы, как сообщается в недавнем обзоре инструментов оценки КЖ после ТП. Существует более 50 различных инструментов для оценки КЖ кандидатов на ТП и реципиентов печени; среди них наиболее широко используется стандартный опросник по состоянию здоровья [468].

КЖ пациентов в первые годы после ТП оценивалось в нескольких исследованиях, которые показали обнадеживающие результаты; однако исследования КЖ в долгосрочной перспективе менее оптимистичны.

Соматоформные расстройства, депрессия и тревожность обычно уменьшаются в течение 1-го года после ТП, но при длительном наблюдении вновь отмечается ухудшение, особенно через 1 и 2 года. Во многом это объясняется тем, что в ранний срок после ТП пациент испытывает ощущение новой жизни, но в дальнейшем эту жизнь начинают портить побочные эффекты препаратов, особенно иммуносупрессивных. С другой стороны, психические и физические функции и оценка удовлетворенности жизнью значительно улучшаются в 1-й год после ТП, и это улучшение сохраняется надолго [469]. Еще один фактор, который может повлиять на долгосрочное КЖ после ТП, — это этиология исходного поражения печени. Так, у пациентов, переживших трансплантацию по поводу гепатита С, гистологические изменения, которые часто выявляются при контрольной биопсии, могут стать потенциальным источником беспокойства через 1–2 года после ТП. Хотя специфической корреляции между рецидивами гепатита С после ТП и снижением уровня КЖ по физической части никогда не было показано, у пациентов с рецидивом гепатита С может быть значительно более высокий уровень депрессии, беспокойства, фобий и навязчивых идей по сравнению с HCV-негативными пациентами [470].

У пациентов после ТП по поводу алкогольного поражения печени не отмечено различий при возвращении в общество, к активной и продуктивной жизни по сравнению с пациентами после ТП по другим причинам [471].

Интересно, что в недавнем исследовании обнаружено, что у пациентов, перенесших ТП по поводу аутоиммунных заболеваний, КЖ ниже в отношении физической, социальной, ролевой и личностной функций и общего ощущения здоровья [472].

КЖ оценивалось через 10 и 30 лет после ТП, и восприятие пациентами их КЖ было в целом хорошим, за исключением пожилых лиц, которые могли испытывать снижение возможностей к физической активности по сравнению с другими людьми [473].

Что касается пола реципиентов, данные о различиях КЖ после ТП у мужчин и женщин по-прежнему противоречивы [474]. Обычно различий в КЖ после трансплантации у реципиентов мужского и женского пола не наблюдается, но в одном из исследований сообщалось о более высоком общем КЖ у мужчин по сравнению с женщинами [475].

### Рекомендации

- Качество жизни после ТП следует всегда учитывать при оценке исходов (**степень II-2**).

### Приверженность

Широко известно, что эффективность любого лечения зависит не только от правильного выбора метода или препарата, но и во многом от активного сотрудничества пациента [476]. Приверженность можно определить как степень соответствия поведения пациента согласованным рекомендациям медицинского работника [477–479]. У пациентов до и после ТП приверженность к медицинским предписаниям, и особенно иммуносупрессивной терапии, имеет решающее значение для предупреждения осложнений, которые могут отрицательно повлиять на функцию трансплантата, выживаемость пациента и увеличить расходы. Для всех типов трансплантации средняя частота отсутствия приверженности колеблется от 1–4 случаев на 100 пациентов в год в отношении использования психоактивных веществ (табака, алкоголя, наркотиков) до 19–25 случаев на 100 пациентов в год в отношении несоблюдения режима иммуносупрессии, диеты, пренебрежения физическими упражнениями и другими требованиями, касающимися здоровья. Демографические данные, социальная поддержка и ощущение здоровья демонстрируют незначительную корреляцию с отсутствием приверженности, тогда как прием психоактивных веществ до трансплантации может прогнозировать их прием и после процедуры [480]. Оценка приверженности пациентов к режиму терапии и рекомендациям по образу жизни — первый шаг к пониманию причин низкой приверженности или ее отсутствия [481, 482].

Несмотря на то что низкая приверженность часто встречается среди реципиентов печени, литературы по этому вопросу все еще немного. Большинство исследований включало мало участников и оценивало приверженность различными методами, что зачастую препятствует какому-либо сравнению результатов.

В опубликованных исследованиях частота отсутствия приверженности колеблется от 20 до 50 %. Сообщалось о выборке пациентов после трансплантации, у которых отсутствие приверженности к иммуносупрессивной терапии, правильному образу жизни и общим медицинским предписаниям составило 38, 39 и 13 % соответственно.

Пациентов с отсутствием приверженности к иммуносупрессивной терапии и общим медицинским предписаниям тем больше, чем больше времени проходит после трансплантации. Кроме того, среди пациентов с отсутствием приверженности к правильному образу жизни количество мужчин и лиц, находящихся на пенсии по нетрудоспособности, было значительно больше, чем среди приверженных пациентов [483].

Из этих исследований формируется тревожная картина: низкая приверженность — проблема почти каждого второго реципиента печени, что совпадает с существенным ростом частоты потери трансплантатов и смерти. Этот феномен, по-видимому, особенно актуален среди молодых реципиентов, которые по ряду причин восприимчивы к такому поведению. Поэтому врачи, имеющие дело с реципиентами печени, должны знать, как бороться с отсутствием приверженности, и уметь использовать все возможные средства для ее повышения. Одного обучения пациентов явно недостаточно для обеспечения приверженности, поэтому целесообразны многопрофильные меры, разработанные профессионалами с поддержкой психологов и координируемые врачами [484].

### Приверженность у подростков

Об исходах ТП обычно сообщают в рамках выживаемости трансплантата и пациента, медицинских и хирургических осложнений и КЖ, но когда дело доходит до реципиентов-подростков, эти обычные параметры не могут полностью описать их жизнь с новой печенью и их превращение из подростков во взрослых людей — время, когда они особенно уязвимы.

Подростки, перенесшие ТП, обычно имеют отличные показатели выживаемости: более 80 % из них живут больше 10 лет. Потеря трансплантата у них часто связана с хроническим отторжением, тромбозом печеночной артерии и осложнениями со стороны желчных путей. Возможны различные побочные эффекты ИКН, включая артериальную гипертензию и нефротоксичность. Подростки после ТП также подвержены вирусным инфекциям, особенно часто вызванным EBV и связанным с ПТЛЗ. У некоторых подростков — реципиентов печени возможна задержка роста. Дальнейшие исследования определяют наилучший способ оценки функционального иммунного статуса подростков после ТП, что позволит обеспечить лучшие методы лечения для стимуляции переносимости без осложнений, вызванных излишней иммуносупрессией. Низкая приверженность может привести к перерыву в школьных занятиях подростков-реципиентов. Отсутствие приверженности связано с плохими исходами с медицинской точки зрения. По сообщениям, физическое и психосоциальное функционирование у молодых реципиентов печени ниже, чем у населения в целом [485].

*Школа.* Подростки — реципиенты печени имеют более высокий риск когнитивных нарушений, чем здоровые подростки того же возраста [486, 487].

Низкая приверженность к предписанным медикаментам может негативно повлиять на школьное обучение. В недавнем исследовании, когда собрали вместе данные по приверженности, оказалось, что по крайней мере 3 из

4 подростков — реципиентов печени не были привержены по как минимум одному показателю. Ясно, что группа неприверженных реципиентов испытывает более выраженные ограничения в отношении школьного обучения и их умственные способности страдают больше; они также ощущают себя менее здоровыми, имеют более низкую самооценку и менее крепкие семейные связи [488].

Успеваемость в школе — важный аспект функционального исхода среди подростков. Недавно опубликовано интересное продольное исследование посещаемости школы, успеваемости и исходов в отношении образования (включая необходимость целевых образовательных программ) [489]. Это ретроспективное исследование включало 823 реципиента печени, медиана возраста которых на момент ТП составляла от 0,05 до 17,8 года. Операции этим 823 пациентам проводились в 39 центрах трансплантации печени в США. 1/3 детей и подростков пропускала более 10 учебных дней в году, и пропуски были чаще у более старших реципиентов и по прошествии меньшего времени после ТП. Более 1/3 школьников нуждались в дополнительных занятиях, и каждый пятый оставался на второй год. Основными факторами, связанными с необходимостью специальной поддержки, стали тип иммуносупрессивной терапии через 6 мес. после ТП, частота CMV-инфекции и образовательные услуги, используемые до ТП. Самым явным предиктором оказалась необходимость в дополнительных занятиях до трансплантации (отношение шансов 22,46), что позволяет предположить, что большинство нейрокогнитивных нарушений, наблюдаемых после трансплантации, имеют свои корни до проведения процедуры [488].

В опубликованной в том же журнале редакционной статье к этой теме подчеркивается, что в статье рассматривались функциональные исходы, а также хирургические и биологические результаты у детей, перенесших ТП; авторов благодарят за вклад в расширение подхода к оценке исходов [490].

Недавно проведено многоцентровое исследование когнитивных и академических исходов у 5–7-летних детей через 2 года после трансплантации. Оно подтвердило, что успеваемость этих юных реципиентов печени была значительно ниже нормы в рамках их IQ и измерения достижений; 26 % детей имели легкое/умеренное отставание по IQ, тогда как нормальной считалась частота 14 %; 4 % участников имели выраженную умственную задержку и трудности в обучении [487].

### Рекомендации

- Физические и психосоциальные функции после ТП должны тщательно оцениваться у подростков — реципиентов печени, т. к. эти функции обычно ниже, чем у населения в целом (**степень II-2**).
- Обязательно нужно оценивать приверженность к медицинским предписаниям, и особенно иммуносупрессивной терапии после ТП. Особое внимание следует уделять физическим побочным эффектам, связанным с иммуносупрессией, т. к. они представляют основную причину отсутствия приверженности среди подростков-реципиентов (**степень II-2**).

- Необходимо заранее планировать специфическую структурную поддержку в отношении школьного обучения детей и подростков, перенесших трансплантацию (**степень II-2**).
- Для повышения приверженности до и после ТП целесообразны многопрофильные меры, разработанные профессионалами образования с поддержкой психологов и координируемые врачами (**степень III**).

### Трудовая занятость

Доля реципиентов печени, возвращающихся после операции на работу, колеблется от 26 до 57 % в зависимости от длительности периода наблюдения. У работающих пациентов КЖ существенно выше, чем у безработных [491].

Среди работающих пациентов старшего возраста частота трудоустройства была самой высокой в группе ПСХ (56 %) и самой низкой в группах острой печеночной недостаточности (39 %) и ПБЦ (29 %). В скорректированной по возрасту логистической регрессии вероятность возобновить работу после ТП была в 2,4 и 2,5 раза выше у пациентов с ПСХ или алкогольным циррозом, чем у пациентов с ПБЦ, соответственно [492].

Противоположные результаты были получены из базы данных Объединенной сети обмена органами: авторы нашли, что у пациентов с алкогольным поражением печени частота трудоустройства была значительно ниже, чем у пациентов с заболеваниями печени другой этиологии [493].

### Рекомендации

- Несмотря на то что явной корреляции между этиологией заболевания печени и возвращением на работу после ТП обнаружено не было, пациентам, перенесшим ТП по поводу алкогольного поражения печени, следует уделять особое внимание, т. к. у них, по-видимому, выше риск остаться без работы (**степень II-2**).

### Сексуальная функция и беременность

Успешная ТП ведет к снижению гормональных нарушений как у мужчин, так и у женщин, но препараты иммуносупрессивной терапии могут влиять на метаболизм гормонов [494].

В метаанализе 7 исследований было показано значительное улучшение сексуальной функции после трансплантации. При оценке сексуальной активности у женщин — реципиентов печени 70 % сексуально активных пациенток сообщили об удовлетворенности своей сексуальным здоровьем [495].

Однако в недавних исследованиях получены менее благоприятные данные. В одном из них 23 % мужчин и 26 % женщин сообщили о снижении либидо, 33 % мужчин и 26 % женщин — о трудностях в достижении оргазма при половом акте [496]. В другом исследовании 40 % пациентов после ТП сообщили о снижении частоты половых актов, а 20,6 и 34,3 % мужчин — о частичной или полной эректильной дисфункции соответственно [497].

### Мужчины

Обычно доля сексуально неактивных мужчин снижается после трансплантации, но эректильная дисфункция у них может сохраняться. С эректильной дисфункцией после ТП связаны сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, прием антидепрессантов и блокаторов рецепторов ангиотензина II [498]. При сравнении частоты эректильной дисфункции до и после ТП доля тяжелой эректильной дисфункции была значительно выше у пациентов с циррозом, чем у реципиентов печени (43 vs 22 %;  $p < 0,04$ ). Более того, у пациентов с циррозом был хуже показатель Международного индекса эректильной дисфункции, чем у пациентов после ТП (14,3 vs 19,5;  $p < 0,04$ ). Частота сексуальной дисфункции коррелировала со старшим возрастом ( $p < 0,03$ ), а после ТП она была больше выражена у пациентов с депрессией ( $p < 0,02$ ). Таким образом, несмотря на улучшение, сексуальная дисфункция сохранялась после ТП и основным ее фактором риска была депрессия [499]. Изучалась роль иммуносупрессивной терапии в эректильной функции; однако данных о влиянии различных препаратов на эректильную функцию и фертильность по-прежнему недостаточно и они в основном касаются пациентов после трансплантации почек. Лабораторные исследования на крысах и приматах, по-видимому, демонстрируют прямую связь между применением сиролимуса и снижением сперматогенеза [500], но в недавней работе, кроме снижения уровня общего тестостерона и повышения уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, значительных различий сексуальных показателей между пациентами, получавшими сиролимус, и контрольной группой обнаружено не было [501].

### Женщины

Распространенность сексуальной дисфункции анализировалась в одном центре; по сообщениям, она одинакова для пациенток после ТП и пациенток с циррозом (65 vs 60 %). Сексуальная дисфункция после ТП коррелировала с депрессией ( $p < 0,01$ ) и снижением КЖ ( $p = 0,02$ ) [499]. Нормальная менструальная функция и фертильность у женщин восстанавливаются через несколько месяцев после трансплантации. За год до трансплантации 42 % женщин сообщили о регулярном менструальном цикле, 28 % — о нерегулярных или непредсказуемых кровотечениях и 30 % — об аменорее, тогда как после трансплантации 48 % женщин имели регулярные менструации, 26 % — нерегулярные и 26 % — аменорею [502]. Женщины-реципиенты печени, находящиеся в репродуктивном возрасте, необходимо консультировать о возможности беременности и применении контрацепции; беременности нужно избегать в первые 6–12 мес. после трансплантации, хотя некоторые центры рекомендуют воздерживаться от нее 24 мес. [499]. Барьерная контрацепция — по-видимому, самый безопасный метод для этих пациенток [503]. Беременность после ТП зачастую проходит успешно, несмотря на потенциальный токсический эффект иммуносупрессивных препаратов. У беременной может случиться острое отторжение трансплантата, но в целом различий по сравнению с небеременными реципиентами печени не отмечается. Лечение обычно состоит в усиле-

нии иммуносупрессивной терапии или во в/в болюсном введении глюкокортикоидов [503]. Тем не менее у женщин-реципиентов с рецидивом гепатита С, по-видимому, имеется риск ухудшения функции трансплантата в случае беременности, а противовирусные средства в целом противопоказаны беременным из-за тератогенного действия. Иммуносупрессивную терапию во время беременности следует продолжать, поскольку ИКН, азатиоприн и глюкокортикоиды нетератогенны. МФМ, по сообщениям, вызывал пороки развития у подопытных животных, поэтому ее применение во время беременности не рекомендуется. Ингибиторы mTOR влияют на сперматогенез у мужчин. Необходимо тщательно следить за концентрацией иммуносупрессивных препаратов [503]. На основе доступных свидетельств FDA выделило категории безопасности препаратов при беременности (табл. 7) [504]. У женщин, перенесших трансплантацию, сообщалось о самопроизвольных абортах, преждевременных родах и рождении детей с низкой массой тела; материнский риск включает артериальную гипертензию, преэклампсию, гестационный диабет и дисфункцию трансплантата. Частота кесарева сечения у пациенток после ТП существенно выше. Важно, чтобы пациентки, которые забеременели после трансплантации, наблюдались в центрах с многопрофильными бригадами специалистов, включая гепатолога-трансплантолога, хирурга, акушера-гинеколога и педиатра [499]. После родов большинство трансплантологов советуют отказаться от грудного вскармливания из-за опасений, что иммуносупрессивные препараты нанесут вред новорожденному [499].

### Рекомендации

- Пациентки репродуктивного возраста после ТП должны получать консультирование в отношении возможной беременности и использования контрацепции **(степень III)**.
- Беременности следует избегать в течение 12 мес. после трансплантации, хотя некоторые центры советуют воздерживаться от нее 24 мес. **(степень II-3)**.
- Иммуносупрессивную терапию во время беременности следует продолжать. Глюкокортикоиды, ИКН и азатиоприн не обладают тератогенностью **(степень II-3)**.
- МФМ и азатиоприн обычно не рекомендуются **(степень II-3)**.
- Ингибиторы mTOR могут повлиять на сперматогенез у мужчин **(степень II-2)**.
- Для изучения роли иммунодепрессантов в сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин необходимы дополнительные исследования **(степень III)**.

### Физическая активность и контроль массы тела

У пациентов после трансплантации улучшается функциональный статус [505]. Использование структурированной программы упражнений улучшает возможности их вы-



полнения и общую физическую форму в течение первых 6 мес. после ТП; затем наступает плато [506] и способность выполнять упражнения остается ниже, чем у контрольной группы того же возраста [506, 507]. Только 1/4 пациентов поддерживает физическую активность после трансплантации [508].

Данных о рационе и его калорийности после трансплантации немного, но до 2/3 реципиентов имеют более высокую калорийность рациона, чем рекомендовано [509].

Влияние ТП на физическую форму в течение 1-го года после операции было изучено у 23 мужчин со средним возрастом 45,1 года и 15 женщин со средним возрастом 44,6 года. Сначала измерили потребление кислорода при упражнениях на велоэргометре с возрастающей нагрузкой, изокинетическом сгибании и разгибании колен и функциональные способности. До операции физическая форма и сила были на 40–50 % ниже, чем предполагается в данном возрасте. После ТП все пациенты занимались упражнениями под наблюдением в течение 8–24 нед. Обнаружилось значительное увеличение всех тестируемых физических параметров после ТП. Через 6 мес. после трансплантации максимальное потребление кислорода пациентами выросло на 43 %, сила колен — на 60–100 %, функциональные способности — на 22–27 %. Через год после операции общее состояние здоровья улучшилось и воспринималось всеми пациентами как хорошее или отличное. Все пациенты самостоятельно справлялись с повседневными делами, и уровень физической активности вырос после ТП. Тем не менее через 6 мес. после трансплантации дальнейшего улучшения параметров физической формы или параметров самооценки не отмечалось. Таким образом, эти данные показывают, что ТП в сочетании с последующей программой упражнений под наблюдением улучшает физическую форму, силу мышц и функциональные способности [506]. Данных о влиянии программы упражнений на распространенность метаболического синдрома или его компонентов после трансплантации нет [510], но специфические рекомендации в отношении профилактики и лечения НАЖБП или НАСГ после ТП дать невозможно, только общие: избегать излишнего набора массы тела и контролировать артериальную гипертензию и сахарный диабет [437]. Эффект упражнений и консультирования по питанию после ТП изучался в единственном рандомизированном исследовании; оно показало улучшение функции легких и сердца в группе вмешательства, но изменений формы тела или силы мышц отмечено не было [507]. Физические упражнения эффективны для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без ТП, но преимущества для здоровья и возможный вред регулярных тренировок после трансплантации паренхиматозных органов неизвестны. Опубликован систематический обзор всех РКИ, сравнивающих исходы программы упражнений у реципиентов паренхиматозных органов со стандартным подходом. В него вошло 15 подходящих РКИ с участием 643 пациентов. Среди реципиентов органов (кроме сердца) существенных улучшений в способности выполнять упражнения или факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как частота новых случаев сахарного диабета после трансплантации, обнаружено не было, но

**Таблица 7. Категории FDA по безопасности при беременности иммуносупрессивных препаратов, часто используемых у реципиентов печени [504]**

Препарат	Категория при беременности*
Глюкокортикоиды	B
Базиликсимаб	B
Циклоспорин	C
Такролимус	C
Сиролимус	C
МФМ	D
Азатиоприн	D

\* Определение категорий FDA: A — контролируемые исследования не показывают риска; адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не продемонстрировали риска для плода; B — нет данных о безопасности у человека: или опыты на животных показывают риск (а данные для человека — нет), или, если адекватных клинических исследований не проводилось, данные опытов на животных отрицательны; C — риск нельзя исключить: клинические исследования отсутствуют, исследования на животных показывают риск для плода или также отсутствуют. Однако потенциальные преимущества могут оправдывать потенциальный риск; D — положительные данные в отношении риска: исследовательские или постмаркетинговые данные показывают риск для плода. Тем не менее потенциальные преимущества могут перевесить риск; X — противопоказаны при беременности: исследования на животных, клинические или постмаркетинговые исследования показывают риск для плода, который перевешивает любые возможные преимущества для пациента.

все оценки эффектов были очень неточными. В результате авторы пришли к заключению, что физические упражнения — многообещающий, но недоказанный метод улучшения сердечно-сосудистых исходов у реципиентов паренхиматозных органов. Существующие исследования включают мало участников или имеют короткий срок наблюдения и фокусируются на суррогатах исходов; необходимы крупные РКИ [511].

В другом исследовании авторы сообщили, что физически активные пациенты реже страдали артериальной гипертензией и имели более низкий ИМТ [508]. Ожирение — частая проблема после ТП. В исследовании с участием 597 пациентов показано, что медиана набора массы тела через 1 и 3 года составила 5,1 и 9,5 кг сверх сухой массы до трансплантации. Через 1 и 3 года соответственно 24 и 31 % участников приобрели ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>). Значительных различий в наборе массы тела между мужчинами и женщинами, теми, кто имел лишний вес до трансплантации, или теми, кто получал глюкокортикоиды более 3 мес., не было. Прибавка массы тела была намного более выражена среди пациентов старше 50 лет и тех, кому ТП проводилась по поводу хронических заболеваний печени, по сравнению с теми, кому выполнялась ТП при фульминантной печеночной недостаточности. ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> до ТП был строгим предиктором того, что он будет выше 30 кг/м<sup>2</sup> и 3 года спустя. Тип иммуносупрессивной терапии не оказывал действия на набор массы тела, а это подтверждает, что последний никак не связан со специфическими иммуносупрессивными препаратами. Максимальная прибавка массы тела наблюдалась после первых 6 мес., и на этом этапе целесообразно консультирование по питанию, чтобы свести к минимуму

риск долгосрочной заболеваемости и смертности, связанный с ожирением [512].

### Рекомендации

- Физическая активность реципиентов печени должна рассматриваться как часть их лечения (**степень III**).

### Конфликты интересов

Patrizia Burra получала поддержку клинических исследований, читала спонсируемые лекции и выступала консультантом для компаний Astellas, Novartis, Kedrion, Grifols, Biotest, Gilead и Alfa-Wassermann. Andrew Burroughs был консультантом для Norgine. Xavier Forns получал гранты и поддержку исследований от компаний Roche, MSD и Jansen, он также выступал консультантом для MSD, Gilead и Jansen, читал спонсируемые лекции для Jansen. Paolo Muiesan — консультант компании Novartis. Didier Samuel получал гранты и поддержку исследований от компаний Astellas, Novartis, Roche и LFB, выступал консультантом для Astellas, Novartis, Gilead, LFB, Biotest, Roche, BMS и MSD. Jacques Pirenne, Ivo Graziadei и Juan Carlos Valdecasas заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Благодарности

Благодарим рецензентов этих рекомендаций — John O'Grady и Wolf Beckstein — за уделенное время и критические замечания.

### Литература

- Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968;4:541–546.
- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1967;5:790–803.
- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
- Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010;138:802–809, e1–e4.
- Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015;148:307–323.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis* 2003;23:227–237.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12:440–447.
- Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. 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. *Liver Transpl* 2006;12:S128–S136.
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005;42:826–832.
- Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:12–18.
- EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287–296.
- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:308–312.
- Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263.
- Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012;32:245–255.

- [27] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
- [28] Crespo G, Marino Z, Navasa M, Fornas X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373–1383, e1.
- [29] Pawlowsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
- [30] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [31] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
- [32] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown Jr RS, Saab S, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013;57:1752–1762.
- [33] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428.
- [34] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) -NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
- [35] Gambato M, Lens S, Navasa M, Fornas X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [36] Curry MP, Fornas X, Chung RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107.
- [37] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [38] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
- [39] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
- [40] <<http://www.eltr.org>>.
- [41] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [42] Pfitzmann R, Schwenzler J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197–205.
- [43] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513–517.
- [44] Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847–1853.
- [45] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [46] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [47] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307–328.
- [48] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [49] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- [50] Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:251–258.
- [51] Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:281–290.
- [52] Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013;19:551–562.
- [53] Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009145.
- [54] Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:446–454.
- [55] Boberg KM, Lind GE. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:753–764.
- [56] Ringe B, Weimann A, Lamesch P, Nashan B, Pichlmayr R. Liver transplantation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. *Cancer Treat Res* 1994;69:259–275.
- [57] Singh S, Loftus Jr EV, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1417–1425.
- [58] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
- [59] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
- [60] Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:595–612.
- [61] EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671–685.
- [62] Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3324–3325.
- [63] Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056–1063.
- [64] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256–1262.
- [65] Powell LW. Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1304–1307.
- [66] Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494–503.

- [67] Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008;28:152–162.
- [68] Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol* 1998;11:4–7.
- [69] Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:590–593.
- [70] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264–1271.
- [71] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637–643.
- [72] Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.
- [73] Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–1097.
- [74] Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–1235.
- [75] Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today* 2011;41:1211–1218.
- [76] Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermarck P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012;93:1017–1023.
- [77] Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lozeron P, Denier C, Kreib AM, et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid* 2011;18:174–177.
- [78] Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, Mincheva Z, Durrbach A, Slama M, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2734–2738.
- [79] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- [80] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [81] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129–137.
- [82] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994, e3; quiz e14–e15.
- [83] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
- [84] Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1328–1332.
- [85] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.
- [86] Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:662–667.
- [87] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–1289.
- [88] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692–697.
- [89] Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:258–265.
- [90] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88–98, e3; quiz e14.
- [91] Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2007;246:949–957, Discussion 57.
- [92] Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107–1117.
- [93] Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800–806.
- [94] Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2009;84:973–978.
- [95] Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382–1388.
- [96] Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 2001;72:679–684.
- [97] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179–190.
- [98] An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation* 2014;130:1353–1362.
- [99] Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* 2014;20:54–62.
- [100] Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multiinstitutional study. *Am J Transplant* 2013;13:184–191.
- [101] Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res* 2009;39:1020–1022.
- [102] Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:260–264.
- [103] Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197.
- [104] Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:614–621.
- [105] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary



- hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.
- [106] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
- [107] Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.
- [108] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.
- [109] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810–818.
- [110] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
- [111] Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.
- [112] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243–2251.
- [113] Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013;95:617–622.
- [114] Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968–977.
- [115] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151–1157.
- [116] Langer G, Grossmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, et al. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD007605.
- [117] Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:554–561.
- [118] Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declercq N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.
- [119] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1496–1498.
- [120] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:779–787.
- [121] Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.
- [122] Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014;60:1075–1089.
- [123] Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP, et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:312–316.
- [124] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, Tsai CC. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Gut Liver* 2012;6:482–485.
- [125] Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403–411.
- [126] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [127] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [128] Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–416.
- [129] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–1754.
- [130] Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:480–487.
- [131] Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Geiss H, Stiehl A. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:711–716.
- [132] Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:S7–S18.
- [133] Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallee JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008;48:697–707.
- [134] Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012;18:716–726.
- [135] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203–212.
- [136] Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [<sup>18</sup>F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:572–580.
- [137] Lucey MR, Weinrieb RM. Alcohol and substance abuse. *Semin Liver Dis* 2009;29:66–73.
- [138] Jiao M, Greanya ED, Haque M, Yoshida EM, Soos JG. Methadone maintenance therapy in liver transplantation. *Prog Transplant* 2010;20:209–214, Quiz 15.
- [139] Weinrieb RM, Lucey MR. Treatment of addictive behaviors in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2007;13:S79–S82.
- [140] Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189–195.
- [141] Secunda K, Gordon EJ, Sohn MW, Shinkunas LA, Kaldjian LC, Voigt MD, et al. National survey of provider opinions on controversial characteristics of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013;19:395–403.
- [142] Nickels M, Jain A, Sharma R, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, et al. Polysubstance abuse in liver transplant patients and its impact on survival outcome. *Exp Clin Transplant* 2007;5:680–685.
- [143] Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159–1164.
- [144] Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:582–587.
- [145] van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:648–655.
- [146] Roels L, Rahmel A. The European experience. *Transpl Int* 2011;24:350–367.
- [147] Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, et al. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poison-

- ing deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013;346:f403.
- [148] <<http://www.ont.es/Documents/Datos2014.pdf>>.
- [149] Matesanz R. Organ procurement in Spain. *Lancet* 1992;340:733.
- [150] Matesanz R, Marazuela R, Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, de la Rosa G. The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2009;41:3453–3456.
- [151] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:82–91.
- [152] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:702–716.
- [153] III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs. *Cir Esp* 2011;89:487–504.
- [154] <[http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/downloads/annual\\_stats.pdf](http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/downloads/annual_stats.pdf)>.
- [155] <[http://www.odt.nhs.uk/pdf/liver\\_allocation\\_policy.pdf](http://www.odt.nhs.uk/pdf/liver_allocation_policy.pdf)>.
- [156] <[http://www.scandiaintransplant.org/data/sctp\\_figures\\_2013\\_4Q.pdf](http://www.scandiaintransplant.org/data/sctp_figures_2013_4Q.pdf)>.
- [157] Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1–15.
- [158] De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. *Eurotransplant International Foundation. Transplantation* 1998;66:1154–1159.
- [159] Neuberger J, Ubel PA. Finding a place for public preferences in liver allocation decisions. *Transplantation* 2000;70:1411–1413.
- [160] Muesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005;242:732–738.
- [161] Eurotransplant Manual. 5th Ed. 2010. 18.
- [162] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893–2894.
- [163] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;97:258–264.
- [164] Hernandez-Alejandro R, Caumartin Y, Chent C, Levstik MA, Quan D, Muirhead N, et al. Kidney and liver transplants from donors after cardiac death: initial experience at the London Health Sciences Centre. *Can J Surg* 2010;53:93–102.
- [165] Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:526379.
- [166] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807–813.
- [167] Park Y, Hirose R, Coatney JL, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP, et al. Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. *J Surg Res* 2007;137:96–102.
- [168] <<http://www.eltr.org/Donor-data.html>>.
- [169] Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014;16:852–858.
- [170] Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, Ramprasad V, Schaefer E, Kadry Z. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int* 2012;25:671–679.
- [171] Zheng J, Xiang J, Zhou J, Li Z, Hu Z, Lo CM, et al. Liver grafts for transplantation from donors with diabetes: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *PLoS One* 2014;9:e98104.
- [172] Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994;57:1323–1327.
- [173] D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157–163.
- [174] Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwyn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:417–425.
- [175] Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:500–505.
- [176] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256:861–868, Discussion 8–9.
- [177] Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, et al. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013;58:715–723.
- [178] Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598–1602.
- [179] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.
- [180] Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:809–815.
- [181] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, Lee K, Mori S, Hong G, et al. Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors. *Transpl Int* 2013;26:1173–1183.
- [182] Alvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transplant Proc* 2012;44:1475–1478.
- [183] Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:1053–1061.
- [184] Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schmitt TM, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int* 2010;23:1038–1044.
- [185] Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noel C, Bonhomme-Favre L, et al. Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5728–5734.
- [186] Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78–86.
- [187] Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Aguero F, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012;12:1866–1876.
- [188] Potential transmission of viral hepatitis through use of stored blood vessels as conduits in organ transplantation—Pennsylvania, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:172–174.
- [189] <[http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy\\_17.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_17.pdf)>.
- [190] Watson CJ, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, et al. How safe is it to transplant organs from deceased do-

- nors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. *Am J Transplant* 2010;10:1437–1444.
- [191] Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: the 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003;3:1481–1487.
- [192] Kusne S, Smilack J. Transmission of West Nile virus by organ transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:239–241.
- [193] Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orlowski JP, Fischer M, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis* 2012;14:268–277.
- [194] <[http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guidance\\_DTAC\\_CNS\\_Infections.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guidance_DTAC_CNS_Infections.pdf)>.
- [195] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12:2288–2300.
- [196] Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl* 2009;15:894–906.
- [197] Ison MG, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:22–30.
- [198] Sifri CD, Ison MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory. *Transpl Infect Dis* 2012;14:223–228.
- [199] Theodoropoulos N, Jaramillo A, Penugonda S, Wasik C, Brooks K, Carrera JD, et al. Comparison of syphilis screening tests in deceased organ donors. <[https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Handout/id472/POSTER64\\_521.pdf](https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Handout/id472/POSTER64_521.pdf)>. Accessed March, 2013.
- [200] Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253–1259.
- [201] Gonzalez-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Canizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005;37:3664–3666.
- [202] Fischer SA, Lu K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:9–21.
- [203] Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA* 2008;299:1134. Author reply-5.
- [204] Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672–680.
- [205] Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW, McEvoy KM. Use of organs for transplantation from a donor with primary meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *Am J Transplant* 2008;8:1334–1335.
- [206] Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012;12:2414–2428.
- [207] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–790.
- [208] Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–753, Discussion 53.
- [209] OPTN/SRTR 2011 Annual data report: liver. <<http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualreport.asp>>. [Online]. Available: <[http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2011/pdf/03\\_liver\\_12.pdf](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/03_liver_12.pdf)>.
- [210] Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB (Oxford)* 2004;6:88–94.
- [211] Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg* 1998;4:133–140.
- [212] Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation* 1999;67:1214–1217.
- [213] Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl* 2001;7:904–911.
- [214] Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597–2604.
- [215] Pacheco-Moreira LF, de Oliveira ME, Balbi E, da Silva AC, Miecznikowski R, de Faria LJ, et al. A new technical option for domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:632–633.
- [216] Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2010;16:864–869.
- [217] Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, Attia M, Toogood GJ, Davies M, et al. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 2008;247:238–249.
- [218] Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Ann Surg* 1999;229:565–569.
- [219] Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055–1062.
- [220] Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:201–209.
- [221] van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 1999;30:699–705.
- [222] Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2004;6:76–82.
- [223] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)—a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:127–130.
- [224] Rogiers X, Malago M, Gawad KA, Kuhlencordt R, Froschle G, Sturm E, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1059–1061.
- [225] Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2013;258:306–311.
- [226] Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg* 2011;146:1052–1059.
- [227] Singer PA, Siegler M, Whittington PF, Lantos JD, Emond JC, Thistlethwaite JR, et al. Ethics of liver transplantation with living donors. *N Engl J Med* 1989;321:620–622.
- [228] Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994;57:1127–1130.

- [229] Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. *Ann Surg* 2006;244:865–872, Discussion 72–73.
- [230] Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920–927.
- [231] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- [232] Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant* 2012;12:1208–1217.
- [233] Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, et al. Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int* 2014;27:1205–1213.
- [234] Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013;19:499–506.
- [235] Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:973–983.
- [236] Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4225–4233.
- [237] Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918–1929.
- [238] Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiresan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:713–723.
- [239] Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FX, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001;14:129–134.
- [240] Lee JM, Ko GY, Sung KB, Gwon DI, Yoon HK, Lee SG. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:513–519.
- [241] Guimaraes M, Uflacker R, Schonholz C, Hannegan C, Selby JB. Stent migration complicating treatment of inferior vena cava stenosis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1247–1252.
- [242] Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:591–596.
- [243] Bhangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg* 2011;254:1008–1016.
- [244] Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493–497.
- [245] Sanchez Cabus S, Calatayud D, Garcia-Roca R, Ferrer J, Marti J, Navasa M, et al. The biliary complications in live donor liver transplant do not affect the long-term results. *Cir Esp* 2013;91:17–24.
- [246] Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008;248:599–607.
- [247] Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050–1056.
- [248] Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:511–516.
- [249] Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759–769.
- [250] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726–735.
- [251] Linhares MM, Gonzalez AM, Goldman SM, Coelho RD, Sato NY, Moura RM, et al. Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:947–948.
- [252] Sung RS, Campbell Jr DA, Rudich SM, PUNCH JD, Shieck VL, Armstrong JM, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:110–115.
- [253] Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, et al. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *Am J Transplant* 2007;7:161–167.
- [254] Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:831–838.
- [255] Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007;31:2222–2229.
- [256] Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc* 2013;45:854–859.
- [257] Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13:248–257.
- [258] Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, et al. A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc* 2008;40:1485–1487.
- [259] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl* 2003;9:1019–1024.
- [260] Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008;8:404–411.
- [261] Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365–370.
- [262] Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39:230–238.
- [263] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:S1–S9.
- [264] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578–1585.
- [265] O’Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant* 2007;7:137–141.
- [266] Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver



- transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transpl* 2013;19:529–533.
- [267] Truncka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2313–2323.
- [268] Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011;24:666–675.
- [269] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699–1708.
- [270] Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:442–450.
- [271] Sterneck M, Fischer L, Gahlemann C, Gundlach M, Rogiers X, Broelsch C. Mycophenolate mofetil for prevention of liver allograft rejection: initial results of a controlled clinical trial. *Ann Transplant* 2000;5:43–46.
- [272] Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:2125–2127.
- [273] Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004;4:237–243.
- [274] Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up. *Transplantation* 2008;86:67–74.
- [275] Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231–236.
- [276] Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:1413–1418.
- [277] Cantisani GP, Zanotelli ML, Gleisner AL, de Mello Brandao A, Marroni CA. Enteric-coated mycophenolate sodium experience in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38:932–933.
- [278] Miras M, Carballo F, Egea J, Martinez C, Alvarez-Lopez MR, Sanchez-Bueno F, et al. Clinical evolution in the first 3 months of patients after liver transplantation in maintenance phase converted from mycophenolate mofetil to mycophenolate sodium due to gastrointestinal complications. *Transplant Proc* 2007;39:2314–2317.
- [279] Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, et al. Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 2003;9:463–468.
- [280] McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, et al. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7:701–708.
- [281] McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus—it doesn't deserve its bad Rap(a). *J Hepatol* 2012;56:285–287.
- [282] Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996;49:209–216.
- [283] Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002;8:132–142.
- [284] Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011;54:541–554.
- [285] Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurrieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:123–131.
- [286] Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL, et al. Experience with daclizumab in liver transplantation: renal transplant dosing without calcineurin inhibitors is insufficient to prevent acute rejection in liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:307–311.
- [287] Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008;14:66–72.
- [288] Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term versus long-term induction therapy with antithymocyte globulin in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:447–452.
- [289] Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2011;11:1765–1766.
- [290] Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2012;12:792–793. Author reply 4.
- [291] Latran, Latran M. Response to Klintmalm on the use of generic immunosuppression. *Am J Transplant* 2012;12:791. Author reply 4.
- [292] Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003;3:1211–1215.
- [293] Taube D, Jones G, O'Beirne J, Wennberg L, Connor A, Rasmussen A, et al. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:623–632.
- [294] Ensor CR, Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011;31:1111–1129.
- [295] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
- [296] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000;35:333–346.
- [297] Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:1504–1510.
- [298] Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327–336.
- [299] Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005;11:1064–1072.
- [300] Biselli M, Vitale G, Gramenzi A, Riili A, Berardi S, Camma C, et al. Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibi-

- tor for renal dysfunction after liver transplant. *Clin Transplant* 2009;23:191–198.
- [301] Cicinnati VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, et al. Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients—assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1195–1208.
- [302] Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1004–1010.
- [303] Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, Nachbaur K, Konigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. *Transpl Int* 2004;17:518–524.
- [304] Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwiszen J, et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1755–1760.
- [305] Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study results. *Transplantation* 2005;80:18–25.
- [306] Dharancy S, Iannelli A, Hulin A, Declerck N, Schneck AS, Mathurin P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:610–613.
- [307] Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turron V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1650–1655.
- [308] Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, et al. Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2003;75:186–190.
- [309] Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5:2954–2960.
- [310] Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357:587–591.
- [311] Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol* 2011;54:1041–1054.
- [312] Chang BS, Hong WS, Lee E, Yeo SM, Bang IS, Chung YH, et al. Ultramicroscopic observations on morphological changes in hair during 25 years of weathering. *Forensic Sci Int* 2005;151:193–200.
- [313] Hong M, Angus PW, Jones RM, Vaughan RB, Gow PJ. Predictors of improvement in renal function after calcineurin inhibitor withdrawal for post-liver transplant renal dysfunction. *Clin Transplant* 2005;19:193–198.
- [314] Sandborn WJ, Hay JE, Porayko MK, Gores GJ, Steers JL, Krom RA, et al. Cyclosporine withdrawal for nephrotoxicity in liver transplant recipients does not result in sustained improvement in kidney function and causes cellular and ductopenic rejection. *Hepatology* 1994;19:925–932.
- [315] Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2009;9:1725–1731.
- [316] Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, et al. Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010;52:1360–1370.
- [317] Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012;12:694–705.
- [318] Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013;19:675–689.
- [319] Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl* 2009;15:1792–1797.
- [320] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15:1262–1269.
- [321] Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855–1865.
- [322] Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:701–710.
- [323] De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008–3020.
- [324] Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:1734–1745.
- [325] Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282–1288.
- [326] Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13:21–29.
- [327] Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, Cabrera R, Levy C, Clark VC, et al. The use of cyclosporine for recurrent hepatitis C after liver transplant: a randomized pilot study. *Dig Dis Sci* 2010;55:196–203.
- [328] Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Greenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression? *Hepatology* 2000;32:433–435.
- [329] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [330] Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006;44:717–722.
- [331] Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Quaglia A, Leandro G, Teixeira R, et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:386–395.
- [332] Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, et al. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793–798.
- [333] Manousou P, Cholongitas E, Samonakis D, Tsochatzis E, Corbani A, Dhillion AP, et al. Reduced fibrosis in recurrent HCV with tacrolimus, azathioprine and steroids versus tacrolimus: randomized trial long term outcomes. *Gut* 2014;63:1005–1013.

- [334] Filipponi F, Callea F, Salizzoni M, Grazi GL, Fassati LR, Rossi M, et al. Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence Rate in HCV+ Liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation* 2004;78:1488–1495.
- [335] Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pyporopoulos N, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007;84:829–835.
- [336] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, et al. A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl* 2011;17:1394–1403.
- [337] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14:512–525.
- [338] Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, Hommann M, Scheele J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Int Immunopharmacol* 2005;5:107–115.
- [339] Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dorn C, Hellerbrand C, et al. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011;55:388–398.
- [340] Mannova P, Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication. *J Virol* 2005;79:8742–8749.
- [341] McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, Onaca N, Ruiz R, Jennings LW, et al. Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11:2379–2387.
- [342] De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petruccielli S, Baldoni L, Balzano E, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009;22:279–286.
- [343] De Ruvo N, Cucchetti A, Lauro A, Masetti M, Cautero N, Di Benedetto F, et al. Preliminary results of a “prope” tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. *Transplantation* 2005;80:8–12.
- [344] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Olivera-Martinez MA, Grant WJ, Mercer DF, Baojjang C, Langnas A, et al. Impact of anti-thymocyte globulin during immunosuppression induction in patients with hepatitis C after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2014;59:2804–2812.
- [345] Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, Fontes P, Patel K, Devera M, et al. Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;78:966–971.
- [346] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530–534.
- [347] Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999;67:510–513.
- [348] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparrós C, O’Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193–1199.
- [349] Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002;74:1746–1751.
- [350] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:7319–7325.
- [351] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857–862.
- [352] Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62–69.
- [353] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411–419.
- [354] Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, et al. A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:190.
- [355] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2016;100:116–125.
- [356] Shiah HS, Chen CY, Dai CY, Hsiao CF, Lin YJ, Su WC, et al. Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dosing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:62–73.
- [357] Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:5094–5102.
- [358] Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl* 2010;16:837–846.
- [359] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanche G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623–628.
- [360] O’Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186–1191.
- [361] Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi’s sarcoma. *Am J Transplant* 2006;6:2164–2168.
- [362] Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:1701–1702.
- [363] Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. *Immunol Res* 2007;38:6–41.
- [364] Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med* 2008;358:407–411.
- [365] Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation* 2007;83:1571–1576.
- [366] Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:926–933.
- [367] Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation* 2005;79:1157–1159.
- [368] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subse-

- quent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 2012;307:283–293.
- [369] Giralda R, Rela M, Williams R, O’Grady JG, Heaton ND. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1708–1709.
- [370] Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243–249.
- [371] Oike F, Yokoi A, Nishimura E, Ogura Y, Fujimoto Y, Kasahara M, et al. Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1521.
- [372] Pons JA, Yelamos J, Ramirez P, Oliver-Bonet M, Sanchez A, Rodriguez-Gago M, et al. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation* 2003;75:1045–1047.
- [373] Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:449–454.
- [374] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006;44:702–709.
- [375] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant* 2005;5:608–613.
- [376] Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl Immunol* 2008;20:43–47.
- [377] Pons JA, Ramirez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R, et al. Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009;23:329–336.
- [378] Londono MC, Rimola A, O’Grady J, Sanchez-Fueyo A. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:872–879.
- [379] Benitez C, Londono MC, Miquel R, Manzia TM, Abraldes JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–1835.
- [380] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [381] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [382] Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673–684.
- [383] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [384] Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23–34.
- [385] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrion JA, Marino Z, Londono MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375–383.
- [386] Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:S58–S66.
- [387] Brown KA, Fontana RJ, Russo MW, Levitsky J, Yoshida EM, Vargas HE, et al. Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: interim week 16 safety and efficacy results of the prospective, multicenter REFRESH study. *Hepatology* 2013;58:209A.
- [388] Coilly A, Dumortier J, Botta-Fridlund D, Latournerie M, Leroy V, Pageaux GP, et al. Sustained virological response after protease inhibitor-based therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a multicentric European experience. *Hepatology* 2013;58:316A.
- [389] Faisal N, Renner EL, Bilodeau M, Yoshida EM, Wong P, Ma MM, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective in liver transplant recipients with genotype 1 hepatitis C recurrence: a Canadian multicentre experience. *Hepatology* 2013;58:238A.
- [390] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [391] Coilly A, Roche B, Duclos-Vallee JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int* 2014;34:46–52.
- [392] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.
- [393] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485–1494.
- [394] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown Jr RS, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375–2382.
- [395] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [396] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:220A.
- [397] Brown RS, Reddy KR, O’Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, et al. Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.
- [398] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- [399] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:1746–1756.
- [400] Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842–1847.
- [401] Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol* 2001;34:943–945.
- [402] Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176–1190.
- [403] Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Berger F, Boillot O. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results. *Am J Transplant* 2003;3:999–1002.
- [404] Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585–589.



- [405] Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696–700.
- [406] Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931–937.
- [407] Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811–817.
- [408] Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108:942–948.
- [409] Terrault N. Prophylaxis in HBV-infected liver transplant patients: end of the HBIG era? *Am J Gastroenterol* 2013;108:949–951.
- [410] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [411] Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306–312.
- [412] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98:1043–1051.
- [413] DiMartini A, Crone C, Dew MA. Alcohol and substance use in liver transplant patients. *Clin Liver Dis* 2011;15:727–751.
- [414] DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287–1295.
- [415] Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420–426.
- [416] Rice JP, Lucey MR. Should length of sobriety be a major determinant in liver transplant selection? *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:259–264.
- [417] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032–1041.
- [418] Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1700–1706.
- [419] Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1147–1153.
- [420] Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199–206.
- [421] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402, e1.
- [422] El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:291–302.
- [423] Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575–581.
- [424] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:301–305.
- [425] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. *J Hepatol* 2014;60:855–865.
- [426] Chen K, Man K, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:261–269.
- [427] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [428] Sposito C, Mariani L, Germini A, Flores Reyes M, Bongini M, Grossi G, et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59–66.
- [429] Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, et al. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:768–773.
- [430] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939.
- [431] Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wade H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
- [432] Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. *Am J Transplant* 2013;13:239.
- [433] Gavalda J, Vidal E, Lumberras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:27–33.
- [434] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058–2070.
- [435] Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, et al. Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39:517–525.
- [436] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333–360.
- [437] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. 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. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
- [438] Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanus G, Calabrese F, et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1065–1070.
- [439] Allen U, Preiksaitis J. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S87–S96.
- [440] Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63–67.
- [441] Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566–570.
- [442] Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, et al. Risk factors of invasive *Candida* and non-*Cand*

- did fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926–934.
- [443] Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842–858.
- [444] Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S227–S233.
- [445] Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657–1665.
- [446] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581–587.
- [447] Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129–1135.
- [448] Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18:1140–1146.
- [449] Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948–957.
- [450] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017.
- [451] Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198–1207.
- [452] Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehlechner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11:960–966.
- [453] Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:342–347.
- [454] Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12:484–492.
- [455] Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient – a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:229–245.
- [456] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
- [457] Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, et al. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355–2361.
- [458] Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52–59.
- [459] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681–1691.
- [460] Herrero JI, Espana A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, et al. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100–1106.
- [461] Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010;30:1247–1258.
- [462] Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl* 2011;17:402–408.
- [463] Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012;18:1277–1289.
- [464] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care* 1989;27:S148–S156.
- [465] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995;273:59–65.
- [466] Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician-derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol* 2004;99:1726–1732.
- [467] Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835–840.
- [468] Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009;51:949–959.
- [469] Bona MD, Rupolo G, Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, et al. The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11:S475–S479.
- [470] De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, et al. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:609–615.
- [471] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [472] Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. *Gastroenterology* 2010;139:1619–1629, 29 e1–e4.
- [473] Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1473–1479.
- [474] Burra P, De Martin E, Gitto S, Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:122–134.
- [475] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. *Liver Transpl* 2004;10:88–96.
- [476] Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000;70:711–716.
- [477] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868–2879.
- [478] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
- [479] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003.
- [480] Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007;83:858–873.
- [481] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003;6:566–573.
- [482] Rodriguez A, Diaz M, Colon A, Santiago-Delpin EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:1807–1809.
- [483] Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:318–323.

- [484] Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760–770.
- [485] Burra P. The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:714–722.
- [486] Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, Jhangri G, Robertson CM. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant* 2009;9:294–300.
- [487] Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant* 2011;11:303–311.
- [488] Fredericks EM, Magee JC, Opipari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:289–299.
- [489] Gilmour SM, Sorensen LG, Anand R, Yin W, Alonso EM. School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. *Liver Transpl* 2010;16:1041–1048.
- [490] Shemesh E. Beyond graft survival and into the classroom: should school performance become a new posttransplant outcome measure? *Liver Transpl* 2010;16:1013–1015.
- [491] Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15:S42–S49.
- [492] Aberg F, Hockerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:729–735.
- [493] Huda A, Newcomer R, Harrington C, Blegen MG, Keeffe EB. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2012;18:89–99.
- [494] Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010;89:1425–1429.
- [495] Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999;5:318–331.
- [496] Ho JK, Ko HH, Schaeffer DF, Erb SR, Wong C, Buczkowski AK, et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1478–1484.
- [497] Sorrell JH, Brown JR. Sexual functioning in patients with end-stage liver disease before and after transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1473–1477.
- [498] Huyghe E, Kamar N, Wagner F, Yeung SJ, Capietto AH, El-Kahwaji L, et al. Erectile dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2008;8:2580–2589.
- [499] Burra P. Sexual dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S50–S56.
- [500] Johnson EM, Zimmerman J, Duderstadt K, Chambers J, Sorenson AL, Granger DK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety, tolerance, and preliminary pharmacokinetics of ascending single doses of orally administered sirolimus (rapamycin) in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996;28:987.
- [501] Lee S, Coco M, Greenstein SM, Schechner RS, Tellis VA, Glicklich DG. The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19:162–167.
- [502] Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:476–479.
- [503] McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592–1599.
- [504] <<http://www.fda.gov>>.
- [505] Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional outcome after liver transplantation: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:426–427.
- [506] Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:301–309.
- [507] Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1896–1905.
- [508] Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:213–219.
- [509] Roske AE, Plauth M. Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? *Nutrition* 1999;15:504–505.
- [510] Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012;18:3627–3634.
- [511] Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013;95:679–687.
- [512] Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461–466.
- [513] Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection—the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:663–672.