



КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ТРАНСПЛАНТАТЕ ПЕЧЕНИ В ОТДАЛЁННОМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В.Е. Сюткин, С.Э. Восканян, С.В. Лищук, Е.А. Дубова, В.С. Рудаков,
А.С. Лукьянчикова, Е.А. Ионова, А.Н. Башков, Е.И. Маткевич

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

Резюме. *Актуальность.* Отказ большинства трансплантационных центров от протокольных биопсий печени приводит к тому, что клинически значимые патологические изменения трансплантата – фиброз, жировая болезнь, хронический гепатит, дуктопения – длительно остаются нераспознанными даже при нормальных показателях функциональных проб печени, а терминальная стадия болезни трансплантата нередко становится неожиданностью для врача и пациента. *Цель:* изучить частоту утраты желчных протоков, жировой болезни трансплантата, активного гепатита и фиброза печени и выявить значимые независимые клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с этими патологическими изменениями в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Материалы и методы.* Ретроспективно оценены результаты гистологического исследования 168 биоптатов у 178 реципиентов печени, полученных не ранее 12 месяцев после трансплантации (медиана наблюдения 57,8 [26,3; 94,9] мес.). Лабораторные показатели стандартизованы относительно верхней границы нормы с учётом половых различий. Явная дисфункция трансплантата определялась как повышение АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы более 1,5 ВГН. Фиброз оценивался по шкалам METAVIR и LAF (портальный, синусоидальный, внутريدольковый компоненты). Статистический анализ включал критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена и многофакторный логистический регрессионный анализ. *Результаты.* Стеатоз трансплантата (>5% гепатоцитов) выявлен в 29,2% случаев, стеатогепатит – в 14,9%, активный гепатит (METAVIR A2-A3) – в 10,1%, выраженный фиброз (METAVIR F3-F4) – в 14,9%, дуктопения – в 16,1%. По данным многофакторного анализа, стеатоз и стеатогепатит независимо ассоциировались с высоким ИМТ, снижением рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и жировой болезнью печени как исходной причиной трансплантации; стеатогепатит – дополнительно с сахарным диабетом. Выраженный фиброз портальных трактов был связан с явной дисфункцией трансплантата, длительностью послеоперационного периода и низкой рСКФ; синусоидальный фиброз – только с низкой рСКФ; внутридольковый фиброз – с молодым возрастом донора и применением циклоспорина. Дуктопения ассоциировалась с аутоиммунными заболеваниями печени как причиной трансплантации и наличием билиарных стриктур. *Заключение.* Болезнь трансплантата печени в отдалённом периоде представлена как минимум двумя принципиально различными паттернами – хроническим гепатитом и жировой болезнью трансплантата, – различающимися по факторам риска, динамике и лабораторным маркерам. Снижение СКФ является неожиданно значимым независимым предиктором нескольких форм гистологических повреждений у взрослых реципиентов. Полученные результаты обосновывают возврат к практике протокольных биопсий в отдалённом посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: трансплантация печени / liver transplantation [D016031]; дисфункция трансплантата / graft dysfunction [D006084]; жировая болезнь трансплантата / fatty liver [D005234]; стеатогепатит / steatohepatitis [D005234]; фиброз печени / liver fibrosis [D008103]; дуктопения / bile ducts [D001650]; протокольная биопсия / biopsy / D001706; скорость клубочковой фильтрации / glomerular filtration rate [D051437].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Сюткин В.Е., Восканян С.Э., Лищук С.В., Дубова Е.А., Рудаков В.С., Лукьянчикова А.С., Ионова Е.А., Башков А.Н., Маткевич Е.И. Клинические факторы, ассоциированные с патологическими изменениями в трансплантате печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2026;16(1):164–176. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.1.TX.1>



CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER GRAFT IN THE LONG-TERM POST-TRANSPLANT PERIOD

Vladimir E. Syutkin, Sergey E. Voskanyan, Sergey V. Lishchuk, Elena A. Dubova, Vladimir S. Rudakov,
Anna S. Lukianchikova, Elena A. Ionova, Andrey N. Bashkov, Elena I. Matkevich

Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Marshala Novikova st., 23, Moscow, 123098, Russia

Abstract. *Background.* Abandonment of protocol liver biopsies in most transplant centers allows clinically significant graft pathology – fibrosis, steatosis, chronic hepatitis, ductopenia – to remain undetected for prolonged periods, even in the absence of graft dysfunction or laboratory abnormalities, resulting in unexpected late graft failure. *Objective.* To assess the prevalence of bile duct loss, graft steatosis, active hepatitis, and liver fibrosis, and to identify independent clinical and laboratory factors associated with these pathological changes in the long-term post-transplant period. *Materials and Methods.* Histological findings from 168 adequate liver biopsy specimens obtained from 178 adult liver transplant recipients were retrospectively analyzed. All biopsies were performed no earlier than 12 months post-transplantation (median follow-up 57.8 [26.3; 94.9] months). Liver function test values were normalized to sex-specific upper limits of normal. Overt graft dysfunction was defined as elevation of ALT, AST, or alkaline phosphatase above 1.5× ULN. Fibrosis was assessed using METAVIR and the liver allograft fibrosis (LAF) scale, evaluating portal, sinusoidal, and centrilobular components separately. Statistical methods included Mann-Whitney U test, chi-square test, Spearman rank correlation, and multivariate logistic regression. *Results.* Graft steatosis (>5% of hepatocytes) was detected in 29.2% of cases, steatohepatitis in 14.9%, active hepatitis (METAVIR A2–A3) in 10.1%, advanced fibrosis (METAVIR F3–F4) in 14.9%, and ductopenia in 16.1%. On multivariate analysis, steatosis and steatohepatitis were independently associated with elevated BMI, eGFR <45 ml/min/1.73 m², and fatty liver disease as the original indication for transplantation; steatohepatitis was additionally associated with post-transplant diabetes. Advanced portal fibrosis (LAFp) was independently associated with overt graft dysfunction, time elapsed since transplantation, and low eGFR; sinusoidal fibrosis with low eGFR alone; centrilobular fibrosis with younger donor age and cyclosporine use. Ductopenia was independently associated with autoimmune liver disease as the transplant indication and with biliary strictures. *Conclusion.* Late graft disease encompasses at least two distinct pathological patterns – chronic hepatitis and graft steatotic liver disease – differing in risk factors, progression kinetics, and laboratory markers. Reduced eGFR emerges as an unexpectedly robust independent predictor of multiple histological injury patterns in adult recipients. These findings provide a rationale for reintroducing protocol biopsy in the long-term post-transplant follow-up.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Syutkin V.E., Voskanyan S.E., Lishchuk S.V., Dubova E.A., Rudakov V.S., Luk'yanchikova A.S., Ionova E.A., Bashkov A.N., Matkevich E.I. Clinical factors associated with pathological changes in the liver graft in the long-term post-transplant period. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2026;16(1):164-176. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2026.1.TX.1>

ВВЕДЕНИЕ

Успешное развитие трансплантологии в последние годы привело к увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов печени. Десятилетняя выживаемость взрослых реципиентов в большинстве стран достигает 70% [1]. В то же время отказ многих Центров трансплантации печени от проведения протокольных биопсий привёл к тому, что серьёзные патологические изменения в ткани печени могут длительно оставаться незамеченными, в отсутствие клинических проявлений дисфункции трансплантата (ДТ) и отклонений лабораторных показателей. Биопсия трансплантата может не выполняться даже в случае явной ДТ, если её причина может быть уточнена неинвазивным способом. Данная терапевтическая тактика приводит к тому, что терминальная стадия болезни трансплантата оказывается неожиданностью для врача и пациента. Основными патологическими процессами, которые могут привести к развитию тяжёлой дисфункции трансплантата с риском его потери являются жировая болезнь печени, хронический гепатит, фиброз трансплантата и исчезновение желчных протоков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценены результаты гистологического исследования печени у 178 реципиентов в отдалённом посттрансплантационном периоде (ОПТП), то есть проведённых не ранее, чем через 12 месяцев после трансплантации печени (ТП). Биопсия трансплантата выполнялась под ультразвуковым контролем с помощью автоматической системы Bard Magnum (BD BARD, США) иглой 16G. При каждой процедуре получали два образца ткани печени. Приемлемыми для анализа считались биоптаты печени, содержащие не менее 5 портальных трактов, длиной не менее 10 мм. В 6 случаях исследуемый образец ткани печени содержал 5–7 структур портальных трактов (ПТ) при длине 7–8 мм. Эти образцы включены в исследование после экспертного заключения патолога (Е.А.Д.) о возможности полноценного описания их. Таким образом, для анализа были признаны пригодными 168 образцов ткани печени, изменения в которых были сопоставлены с клиническими, лабораторными данными и результатами инструментальных методов исследования. При этом 15 образцов содержали 5–6 ПТ; 43 образца – 7–9 ПТ; остальные 110 образцов содержали 10 и более ПТ. Медианная длина (Q25;Q75) оцененных фрагментов ткани печени составила 15 (12;17) мм.

В 160 случаях анализировались результаты образцов, полученных при пункционной биопсии печени. В 4 случаях анализировался аутопсийный материал; ещё в 4 – вырезка из эксплантов, удалённых при ре-ТП.

Поскольку нормальные результаты функциональных печёночных тестов не гарантируют отсутствие повреждений трансплантата [2], с ноября 2022 г. в нашем Центре изменилась рутинная клиническая практика в отношении выполнения гистологического исследования реципиентам в ОПТП. До этого времени пункционные биопсии трансплантата печени выполнялись в связи с дисфункцией трансплантата (ДТ). С ноября 2022 г. мы вернулись к практике выполнения так называемых «плановых» или «протокольных» биопсий реципиентам с нормальным клиническим течением ОПТП.

Таким образом, до 01.11.2022 г. все морфологические исследования ткани печени выполнялись в рамках рутинной клинической практики в связи с ДТ (n=14), при эксплантации во время ре-ТП (n=2) или при аутопсии (n=3). Начиная с 01.11.2022 г. пациентам предлагалось выполнить так называемую «протокольную» биопсию печени, независимо от наличия или отсутствия ДТ. Эти пробы составили большую часть проанализированного материала (n=149). Медиана наблюдения (Q25;Q75) за реципиентами до проведения гистологического исследования ткани печени составила 57,8 (26,3;94,9) месяца.

Поскольку референсные значения активности функциональных печёночных проб (ФПП) отличаются между мужчинами и женщинами, они были стандартизированы по верхней границе (ВГН). Мы диагностировали явную ДТ при увеличении активности хотя бы одного фермента (аланиновой трансферазы (АЛТ), аспарагиновой трансферазы (АСТ) или щелочной фосфатазы (ЩФ)) более 1,5 ВГН на момент проведения гистологического исследования ткани печени.

Изучалась связь между клиническими и лабораторными характеристиками реципиентов с одной стороны и гистологическими признаками – с другой, без установления причинно-следственной связи. Поэтому описываемые факторы можно трактовать как факторы риска развития соответствующих гистологических изменений, либо их маркеры. Под стеатозом трансплантата понимались изменения, при которых жировой дистрофии подвержены не менее 5% гепатоцитов. Сочетание стеатоза с баллонной дистрофией гепатоцитов, и/или внутридольковым воспалением различной степени выраженности расценивалось как стеатогепатит. Фиброз трансплантата описан двумя способами: 1) классическая шкала METAVIR (0-4 стадии) упрощена в целях проведения анализа до бинарной: умеренный фиброз (F0-2) и выраженный фиброз (F3-4); 2) по отдельности оценивались шкалы LAF для порталь-

ного, синусоидального и внутридолькового (центрлобулярного, периферического фиброза). Для проведения анализа каждая из шкал упрощена до бинарной. Активность гепатита описана при помощи шкалы METAVIR (0-3 градации), упрощена до бинарной. Утрата желчных протоков (ЖП) описана двумя способами: 1) уменьшение числа ЖП, при котором ЖП выявляются в менее чем 80% ПТ; 2) дуктопения – отсутствие ЖП более чем в половине ПТ.

Результаты количественных переменных представлены в виде медианы и квартилей. Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли на основании U-теста Манна – Уитни (Mann-Whitney) – для количественных и порядковых переменных, критерию χ^2 (двусторонний точный критерий Фишера) – для сравнения пропорций. Для оценки существенности связи между отдельными показателями использован метод рангов Спирмана (Spearman). Для выявления факторов, независимо от других связанных с анализируемым гистологическим параметром, применялся многофакторный вариант логистической регрессионной модели Сох'а (1972). Значение p для каждого из факторов определялось с помощью теста проверки отношения правдоподобия. Различия считались статистически значимыми, если значение p было менее 0,05. Статистическая обработка выполнялась с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления патологических признаков представлена в таблице 1.

Признаки хронического гепатита (стадия фиброза и гистологическая степень активности согласно METAVIR), а также утрата ЖП чаще выявлялись в подгруппе реципиентов с явной ДТ, чем в подгруппе реципиентов с нормальными или незначительно увеличенными показателями ФПП. Напротив, частота выявления жировой болезни трансплантата (ЖБТ), синусоидального и внутридолькового фиброза между указанными подгруппами значимо не отличалась.

Факторы (риска/маркеры) развития стеатоза, стеатогепатита, активного гепатита, утраты ЖП и выраженного фиброза трансплантата печени представлены в таблицах 2-6.

Факторы, статистически значимо ассоциированные с патологическими изменениями в печени, были включены в многофакторный логистический регрессионный анализ, в котором действие каждого из факторов оценивалось с коррекцией на одновременное действие других факторов. Результаты многофакторного анализа приведены в таблице 7.

Таблица 1. Частота выявления патологических признаков
Table 1. Frequency of detection of pathological signs

Патологический признак	Реципиенты без ДТ (n=95)	Реципиенты с явной ДТ (n=73)	Значение p	Всего (n=168)
Стеатоз >5%	33 (34,7%)	16 (21,9%)	0,09	49 (29,2%)
Стеатогепатит	15 (15,8%)	10 (13,7%)	0,8	25 (14,9%)
Активный гепатит (METAVIR A2-A3)	3 (3,2%)	14 (19,2%)	0,001	17 (10,1%)
Фиброз трансплантата (METAVIR F3-F4)	5 (5,3%)	20 (27,4%)	0,0001	25 (14,9%)
Фиброз трансплантата (LAFp: 2-3)	24 (25,3%)	42 (57,5%)	0,00003	66 (39,3%)
Фиброз трансплантата (LAFs:1-2)	23 (24,2%)	25 (34,2%)	0,17	48 (28,6%)
Фиброз трансплантата (LAFI: 2-3)	7 (7,4%)	6 (8,2%)	1,0	13 (7,7%)
Уменьшение числа ЖП (ЖП содержатся в <80%ПТ)	33 (34,7%)	37 (50,7%)	0,04	70 (41,7%)
Дуктопения (ЖП содержатся в <50%ПТ)	6 (6,3%)	21 (28,8%)	0,0001	27 (16,1%)

Примечание: ЖП - желчный проток, ПТ - портальный тракт.

Таблица 2. Факторы (риска/маркеры) ЖБТП в зависимости от клинических характеристик реципиентов
Table 2. Risk factors (markers) of liver disease depending on the clinical characteristics of recipients

Признак	Стеатоз >5%	Стеатоз <5%	p	Стеатогепатит		p
				есть	Нет	
Пол реципиента М/Ж (%М)	15/34 (30,6%)	55/64 (46,2%)	0,085	9/16 (36%)	61/82 (42,7%)	0,66
Возраст реципиента на момент обследования, гг. (Ме(Q25;Q75))	57,9 (50,9;63,0) N=49	51,2 (42,4;58,2) N=119	0,001	57,2 (53,4;61,2) N=25	52,0 (42,2;59,3) N=143	0,058
Возраст реципиента при ТП, гг. (Ме(Q25;Q75))	53,3 (45,4; 57,5) N=49	45,7 (37,1;52,5) N=119	0,001	52,5 (45,4; 57,3) N=25	47,0 (38,1; 55,6) N=143	0,07
ИМТ при трансплантации, кг/м ² (Ме(Q25;Q75)) (n=167)	25,6 (23,0;28,7) N=49	24,2 (21,0;27,5) N=119	0,045	25,9 (24,6;28,7) N=25	24,2 (21,0;27,8) N=143	0,058
ИМТ при обследовании, кг/м ² (Ме(Q25;Q75)) (n=167)	28,4 (25,1;30,9) N=48	24,0 (20,0;27,8) N=119	0,0000	28,5 (26,9;31,1) n=24	24,6 (20,2;28,4) N=143	0,0002
Время после ТП (Ме(Q25;Q75)) (n=168)	48,8 (26,2;85,2) N=49	60,7 (26,3;95,2) N=119	0,46	39,6 (26,2;100,6) N=25	58,7 (26,3;94,7) N=143	0,61
ГЦР на момент ТП (n=168)	7 из 49 (14,3%)	21 из 119 (17,7%)	0,65	2 из 25(8%)	26 из 143 (18,2%)	0,26
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) (n=167)	18 из 48 (37,5%)	15 из 119 (12,6%)	0,0005	9 из 24 (37,5%)	24 из 143 (16,8%)	0,027
СД на момент обследования (n=168)	19 из 49 (38,8%)	20 из 119 (16,8%)	0,004	14 из 25 (56,0%)	25 из 143 (17,5%)	0,0001
СД до ТП (n=168)	13 из 49 (26,5%)	14 из 119 (11,8%)	0,02	10 из 25 (40,0%)	17 из 143 (11,9%)	0,001
Артериальная гипертензия (n=168)	25 из 49 (51,0%)	44 из 119 (37,0%)	0,12	14 из 25 (56%)	55 из 143 (38,5%)	0,12
Дислипидемия (n=116)	31 из 38 (81,6%)	63 из 78 (80,8%)	1,0	15 из 18 (83,3%)	79 из 98 (80,6%)	1,0
рСКФ (Ме(Q25;Q75)) мл/мин/1,73м ² (n=168)	61,8 (53,5;79,4)	74,2 (56,1;90,3)	0,026	62,3 (44,3;79,4)	70,8 (55,0;90,0)	0,1
рСКФ (MDRD4)<45 мл/мин/1,73м ² (n=168)	11 из 49 (22,5%)	10 из 119 (8,4%)	0,019	7 из 25 (28%)	14 из 143 (9,8%)	0,019
Билиарные стриктуры (n=168) ¹⁾	8 из 49 (16,3%)	43 из 119 (36,1%)	0,016	3 из 25 (12%)	48 из 143 (36,6%)	0,034
Причина ТП						
МАЗБП или АБП (n=157) ²⁾	9 из 45 (20%)	5 из 112 (4,5%)	0,004	7 из 23 (30,4%)	7 из 134 (5,2%)	0,001
Вирусные гепатиты (n=168)	22 из 49 (44,9%)	67 из 119 (56,3%)	0,23	11 из 25 (44%)	78 из 143 (54,6%)	0,38
АИЗП (n=157) ²⁾	12 из 45 (26,7%)	29 из 112 (25,9%)	1,0	4 из 23 (17,4%)	37 из 134 (27,6%)	0,44
Явная ДТ (n=168)	16 из 49 (32,7%)	57 из 119 (47,9%)	0,087	10 из 25 (40%)	63 из 143 (44,1%)	0,82
Тип донорства (ЖРД/ПД,%ЖРД), n=168	33/16 (67,4%)	86/33 (72,3%)	0,57	17/8 (68%)	102/41 (71,3%)	0,81
Пол донора (М/Ж (%М)), n=168	26/23 (53,1%)	60/59 (50,4%)	0,87	14/11 (56%)	72/71 (50,4%)	0,67
Возраст донора, гг. (Ме(Q25;Q75))	37 (28;43) N=49	36 (29;47) N=119	0,5	38 (27;40) N=25	36 (29;48) N=143	0,28
Прием ГКС при ТП и при БП (n=168)	6 из 49 (12,2%)	14 из 119 (11,8%)	1	3 из 25 (12%)	17 из 143 (11,9%)	1,0
Прием ЦИК/ТАК на момент анализа (%ЦИК, n=154)	3 из 46 (6,5%)	4 из 108 (3,7%)	0,4	1 из 25 (4%)	6 из 129 (4,7%)	1,0
Прием эверолимуса на момент анализа (n=168)	7 из 49 (14,3%)	25 из 119 (21,0%)	0,39	3 из 25 (12%)	29 из 143 (20,3%)	0,42

Примечание: АБП - алкогольная болезнь печени, АИЗП - аутоиммунные заболевания печени, БП - биопсия печени, ГКС - глюкокортикостероиды, ГЦР - гепатоцеллюлярный рак, ДТ - дисфункция трансплантата, ЖРД - живой родственный донор, МАЗБП - метаболически - ассоциированная жировая болезнь печени, ПД - посмертный донор, рСКФ - расчётная скорость клубочковой фильтрации, СД - сахарный диабет, ТП - трансплантация печени, ЦИК - циклоспорин, ТАК - такролимус, ХБП - хроническая болезнь почек.

Таблица 3. Факторы риска утраты ЖП в зависимости от клинических характеристик реципиентов
Table 3. Risk factors for GB loss depending on the clinical characteristics of recipients

Признак	Снижение числа ЖП<80%	ЖП>80% ПТ	р	Дуктопения		р
				есть	Нет	
Пол реципиента М/Ж (%М)	30/40 (42,9%)	40/58 (40,8%)	0,87	7/20 (25,9%)	63/78 (44,7%)	0,09
Возраст реципиента на момент обследования, гг. (Ме(Q25;Q75))	51,6 (40,8;58,7) N=70	55,7 (44,3;61,1) N=98	0,054	50,1 (40,7; 57,2) N=27	54,0 (44,3;60,7) N=141	0,23
Возраст реципиента при ТП, гг. (Ме(Q25;Q75))	46,3 (34,5; 52,4) N=70	49,0 (40,3;57,5) N=98	0,009	45,4 (33,9;52,0) N=27	47,5 (39,3; 56,6) N=141	0,09
ИМТ, кг/м ² (Ме(Q25;Q75)) (n=167)	23,9 (20,0;28,4) N=70	26,3 (22,0;28,7) N=97	0,15	21,3 (18,6;30,8) N=27	26,1 (21,4;28,6) N=140	0,033
Время после ТП (Ме(Q25;Q75)) (n=168)	71,9 (47,7;100,6) N=70	47,2 (20,8;81,2) N=98	0,002	76,9 (47,9;106,2) N=27	55,9 (24,9;92,4) N=141	0,051
ГЦР на момент ТП (n=168)	7 из 70 (10%)	21 из 98 (21,4%)	0,06	0 из 27 (0%)	28 из 141 (19,9%)	0,009
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) (n=167)	15 из 70 (21,4%)	18 из 97 (18,6%)	0,69	7 из 27 (25,9%)	26 из 140 (18,6%)	0,43
СД на момент обследования (n=168)	13 из 70 (18,6%)	26 из 98 (26,5%)	0,27	3 из 27 (11,1%)	36 из 141 (25,5%)	0,13
СД до ТП (n=168)	7 из 70 (10%)	20 из 98 (20,4%)	0,09	1 из 27 (3,7%)	26 из 141 (18,4%)	0,08
Артериальная гипертензия (n=168)	23 из 70 (32,8%)	46 из 98 (46,9%)	0,08	6 из 22 (22,2%)	63 из 141 (44,7%)	0,033
Дислипидемия (n=116)	38 из 49 (77,6%)	56 из 67 (83,6%)	0,48	13 из 19 (68,4%)	81 из 97 (83,5%)	0,2
рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	9 из 70 (12,9%)	12 из 98 (12,2%)	1,0	5 из 27 (18,5%)	16 из 141 (11,4%)	0,34
Сосудистые осложнения (n=168)	4 из 70 (5,7%)	7 из 98 (7,1%)	0,76	3 из 27 (11,1%)	8 из 141 (5,7%)	0,39
Билиарные стриктуры (n=168) ¹⁾	28 из 70 (40%)	23 из 98 (23,5%)	0,027	15 из 27 (55,6%)	36 из 141 (25,5%)	0,003
Причина ТП						
МАЗБП или АлкБП (n=157) ²⁾	7 из 64 (10,9%)	7 из 93 (7,5%)	0,57	2 из 26 (7,7%)	12 из 131 (9,2%)	1,0
Вирусные гепатиты (n=168)	27 из 70 (38,6%)	62 из 98 (63,3%)	0,002	8 из 27 (29,6%)	81 из 141 (57,5%)	0,01
Аутоиммунные БП (n=157) ²⁾	25 из 64 (39,1%)	16 из 93 (17,2%)	0,003	15 из 26 (57,7%)	26 из 131 (19,9%)	0,0002
ОКО на момент обследования (RAI>3)	8 из 70 (11,4%)	14 из 98 (14,3%)	0,65	4 из 27 (14,8%)	18 из 141 (12,8%)	0,76
Тип донорства (ЖРД/ПД,%ЖРД), n=168	56/14 (80%)	63/35 (64,3%)	0,038	24/3 (88,9%)	95/46 (67,4%)	0,035
Пол донора (М/Ж (%М)), n=168	41/29 (58,6%)	45/53 (45,9%)	0,12	14/13 (51,9%)	72/69 (51,1%)	1,0
Возраст донора, гг. (Ме(Q25;Q75))	38 (29;47) N=70	36 (29;47) N=98	0,7	35 (27;46) N=27	37 (29;47) N=141	0,8
Прием ГКС при ТП и при БП (n=168)	7 из 70 (10%)	13 из 98 (13,3%)	0,63	2 из 27 (7,4%)	18 из 141 (12,8%)	0,74
Прием ЦИК/ТАК на момент анализа (%ЦИК, n=154)	2 из 63 (3,2%)	5 из 91 (5,5%)	0,7	0 из 23	7 из 131 (5,3%)	0,6
Прием эверолимуса на момент анализа (n=168)	12 из 70 (17,1%)	20 из 98 (20,4%)	0,69	4 из 27 (14,8%)	28 из 141 (19,9%)	0,79

Примечание: АБП - алкогольная болезнь печени, АИЗП - аутоиммунные заболевания печени, БП - биопсия печени, ГКС - глюкокортикостероиды, ГЦР - гепатоцеллюлярный рак, ДТ - дисфункция трансплантата, ЖРД - живой родственный донор, МАЗБП - метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ПД - посмертный донор, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД - сахарный диабет, ТП - трансплантация печени, ЦИК - циклоспорин, ТАК - такролимус, ХБП - хроническая болезнь почек.

Таблица 4. Характеристики реципиентов, перенесших трансплантацию печени, в зависимости от оценки фиброза (LAF)
Table 4. Characteristics of liver transplant recipients according to fibrosis score (LAF)

Параметры	LAFp, портальный фиброз			LAFs, синусоидальный фиброз			LAFi, периферический, внутривенный фиброз		
	0-1	2-3	р	0	1-2	р	0-1	2-3	р
	N=102	N=66		N=120	N=48		N=155	N=13	
Возраст донора, годы (Ме(Q25;Q75))	36,5 (30;47)	36,5 (27;48)	0,5	36 (29;47)	38 (31;47)	0,8	38 (29;48)	32 (27;34)	0,032
Возраст реципиента при ТП, годы (Ме(Q25;Q75))	49,0 (38,6;56,8)	46,9 (38,4;53,7)	0,2	47,3 (37,9;56,1)	47,7 (39,0;55,6)	0,7	47,2 (38,2;55,8)	48,6 (46,1;55,9)	0,4
Время до БП, мес. (Ме(Q25;Q75))	53,0 (24,9;80,2)	70,6 (27,9;107,7)	0,017	59,3 (29,8;94,9)	56,5 (18,4;93,3)	0,4	57,1 (26,3;94,7)	66,7 (23,1;107,7)	0,6
Возраст реципиента при БП, годы (Ме(Q25;Q75))	53,6 (43,3;60,9)	52,8 (43,7;58,2)	0,6	53,5 (42,8;60,8)	53,0 (44,1;58,4)	1,0	52,9 (43,3;59,8)	55,9 (51,2;63,0)	0,4
ИМТ при БП, кг/м ² (Ме(Q25;Q75))	26,0 (21,0; 29,4)	24,5 (21,0; 28,4) ¹⁾	0,3	25,7 (20,9;28,6)	25,7 (21,3;29,7) ⁷⁾	0,7	25,6 (21,0;28,5)	27,7 (21,3;30,8) ²⁴⁾	0,4
Тип донорства ЖРД/ПД, (%ЖРД)	70/32 (68,6%)	49/17 (74,2%)	0,5	83/37 (69,2%)	36/12 (75%)	0,6	108/47 (69,7%)	11/2 (84,6%)	0,35
Пол донора, М/Ж (%М)	48/54 (47,1%)	38/28 (57,6%)	0,2	56/64 (46,7%)	30/18 (62,5%)	0,09	77/78 (49,7%)	9/4 (69,3%)	0,25
Пол реципиента, М/Ж (%М)	44/58 (43,1%)	26/40 (39,4%)	0,7	50/70 (41,7%)	20/28 (41,7%)	1,0	66/89 (42,6%)	4/9 (30,8)	0,6
ГЦР при ТП	18 (17,7%)	10 (15,1%)	0,8	21 (17,5%)	7 (14,6%)	0,8	28 (18,1%)	0	0,13
Прием ГКС ²⁾	10 (9,8%)	10 (15,1%)	0,3	14 (11,7%)	6 (12,5%)	1,0	19 (12,3%)	1 (7,7%)	1,0
Ожирение	24 (23,5%)	9 (13,9%) ¹⁾	0,2	22 (18,3%)	11 (23,4%)	0,5	28 (18,1%)	5 (41,7%) ¹²⁾	0,06
Дислипидемия	64 (87,7%) ³⁾	30 (69,8%) ⁴⁾	0,026	68 (89,9%) ⁸⁾	26 (76,5%) ⁹⁾	0,4	85 (80,2%) ¹³⁾	9 (0%) ¹⁴⁾	0,7
Артериальная гипертензия	45 (44,1%)	24 (36,4%)	0,33	47 (39,2%)	22 (45,8%)	0,5	62 (40%)	7 (53,9%)	0,4
СД до ТП	20 (19,6%)	7 (10,6%)	0,13	17 (14,2%)	10 (20,8%)	0,35	23 (14,8%)	4 (30,8%)	0,2
СД при БП	27 (26,5%)	12 (18,2%)	0,26	25 (20,8%)	14 (29,2%)	0,3	35 (22,6%)	4 (30,8%)	0,5
рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	7 (6,9%)	14 (21,2%)	0,008	9 (7,5%)	12 (25%)	0,004	18 (11,6%)	3 (23,1%)	0,2
Сосудистые осложнения	5 (4,9%)	6 (9,1%)	0,34	5 (4,2%)	6 (12,5%)	0,09	10 (6,5%)	1 (7,7%)	0,6

Параметры	LAFp, портальный фиброз			LAFs, синусоидальный фиброз			LAFI, периферический, внутридольковый фиброз		
	0-1	2-3	p	0	1-2	p	0-1	2-3	p
	N=102	N=66		N=120	N=48		N=155	N=13	
Билиарные стриктуры	25 (24,5%)	26 (39,4%)	0,06	33 (27,5%)	18 (37,5%)	0,26	44 (28,4%)	7 (53,9%)	0,07
Явная дисфункция трансплантата при БП	31 (30,4%)	42 (63,6%)	0,00003	48 (40%)	25 (52%)	0,17	67 (43,2%)	6 (46,2%)	1,0
Причина ТП									
АБП или МАЖБП	6 (6,2%) ⁵	8 (13,3%) ⁶	0,15	8 (7,1%) ¹⁰	6 (13,6%) ¹¹	0,2	12 (8,3%) ¹²	2 (15,4%)	0,3
Вирусные гепатиты	60 (58,8%)	29 (43,9%)	0,08	66 (55%)	23 (47,9%)	0,5	81 (52,3%)	8 (61,5%)	0,6
АИЗП	21 (21,7%) ⁵	20 (33,3%) ⁶	0,13	29 (25,7%) ¹⁰	12 (27,3%) ¹¹	0,8	38 (26,4%) ¹²	3 (23,1%)	1,0
рСКФ (MDRD4), мл/мин/1,73м ² (Ме(Q25;Q75))	74,3 (57,5;88,1)	67,7 (47,5;89,3)	0,2	70,6 (56,2;89,5)	67,9 (45,5;87,0)	0,2	70,4 (54,7;89,0)	68,7 (55,5;87,5)	0,7
АСТ, ВГН	0,7 (0,5;1,0)	1 (0,6;2,4)	0,001	0,7 (0,5;1,1)	0,8 (0,6;2,1)	0,3	0,8 (0,6;1,3)	0,9 (0,5;1,4)	0,9
АЛТ, ВГН	0,6 (0,45;1,1)	1,0 (0,6;2,6)	0,005	0,7 (0,5;1,3)	0,8 (0,6;2,3)	0,2	0,7 (0,5;1,6)	0,8 (0,4;1,5)	0,7
ГГТ, ВГН	0,8 (0,5;2,2)	2,6 (0,7;8,1)	0,0001	1,0 (0,5;4,5)	1,3 (0,5;4,6)	0,6	1,1 (0,5;4,6) ¹⁷	1,0 (0,5;2,1) ²³	0,7
ЩФ, ВГН	1,0 (0,7;1,8)	1,8 (1,0;3,2)	0,001	1,2 (0,8;2,5)	1,4 (0,8;2,8)	0,4	1,2 (0,8;2,5) ¹⁷	1,4 (1,2;2,2)	0,5
Прием эверолимуса при БП	25 (24,5%)	7 (10,6%)	0,027	23 (19,2%)	9 (18,8%)	1,0	32 (20,7%)	0	0,13
ЦИК/ТАК после ТП (%ЦИК)	5 (5,0%) ¹⁵	6 (9,1%)	0,3	6/113 ¹⁶ (5,0%)	5/43 (10,4%)	0,3	8/146 (5,2%) ¹⁷	3 (23,1%)	0,042
ЦИК/ТАК при БП (%ЦИК)	2 (2,2%) ¹⁸	5 (7,8%) ¹⁹	0,13	3 (2,7%) ²⁰	4 (9,1%) ²¹	0,1	4 (2,8%) ²²	3 (23,1%)	0,014

Примечание: АБП - алкогольная болезнь печени, АИЗП - аутоиммунные заболевания печени, АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, БП - биопсия печени, ВГН - верхняя граница нормы, ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ГКС - глюкокортикостероиды, ГЦР - гепатоцеллюлярный рак, ЖРД - живой родственный донор, ИМТ - индекс массы тела, МАЖБП - метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, ПД - посмертный донор, рСКФ - расчётная скорость клубочковой фильтрации, СД - сахарный диабет, ТАК - такролимус, ТП - трансплантация печени, ЦИК - циклоспорин, ЩФ - щелочная фосфатаза.

1 - n=65; 2 - учитывается при приеме ГКС как сразу после ТП, так и при БП; 3 - n=73; 4 - n=43; 5 - n=97; 6 - n=60; 7 - n=47; 8 - n=82; 9 - n=34; 10 - n=113; 11 - n=44; 12 - n=144; 13 - n=106; 14 - n=90; 15 - n=101; 16 - n=119; 17 - n=154; 18 - n=90; 19 - n=64; 20 - n=110; 21 - n=44; 22 - n=110; 23 - n=12.

Таблица 5. Некоторые факторы, ассоциированные с фиброзом трансплантата печени

Table 5. Some factors associated with liver transplant fibrosis

Показатель	Фиброз (METAVIR) R-Спирмен, p	Фиброз (LAF суммарный) R-Спирмен, p	Фиброз (LAFs, синусоидальный) R-Спирмен, p	Фиброз (LAFI, лобулярный) R-Спирмен, p	Фиброз (LAFp, портальных трактов) R-Спирмен, p
Возраст донора, гг.	-0,07 (NS)	-0,09 (NS)	0,17 (NS)	-0,06 (NS)	-0,09 (NS)
Возраст реципиента ¹ , гг.	-0,04 (NS)	-0,06 (NS)	-0,00 (NS)	-0,06 (NS)	-0,05 (NS)
ИМТ, кг/м ²	-0,06 (NS)	-0,04 (NS)	0,03 (NS)	-0,01 (NS)	-0,07 (NS)
Время после ТП, мес.	0,27 (<0,05)	0,17 (<0,05)	-0,06 (NS)	0,11 (NS)	0,22 (<0,05)
АЛТ (кратно ВГН)	0,26 (<0,05)	0,16 (<0,05)	0,10 (NS)	-0,10 (NS)	0,26 (<0,05)
АСТ (кратно ВГН)	0,28 (<0,05)	0,16 (<0,05)	0,08 (NS)	-0,11 (NS)	0,30 (<0,05)
ГГТ (кратно ВГН)	0,32 (<0,05)	0,20 (<0,05)	0,05 (NS)	-0,08 (NS)	0,36 (<0,05)
ЩФ (кратно ВГН)	0,29 (<0,05)	0,18 (<0,05)	0,07 (NS)	-0,09 (NS)	0,33 (<0,05)
рСКФ (мл/мин/1,73м ²)	-0,14 (NS)	-0,1 (NS)	-0,09 (NS)	-0,05 (NS)	-0,12 (NS)

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, ВГН - верхняя граница нормы, ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ИМТ - индекс массы тела, ТП - трансплантация печени, рСКФ - расчётная скорость клубочковой фильтрации, ЩФ - щелочная фосфатаза, NS - не значимо (p>0,05), ВГН - верхняя граница нормы (референсных значений), различна у мужчин и женщин.

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с активным гепатитом и фиброзом, оцененным по шкале METAVIR

Table 6. Factors associated with active hepatitis and fibrosis assessed by the METAVIR scale

Параметры	Степень активности			Стадия фиброза		
	A0-A1	A2-A3	p	F0-F2	F3-F4	p
	N=151	N=17		N=143	N=25	
Возраст донора, годы (Ме(Q25;Q75))	38 (30;47)	31 (25;39)	0,049	38 (30;48)	33 (26;43)	0,1
Возраст реципиента при ТП, годы (Ме(Q25;Q75))	47,4 (38,7;55,9)	44,2 (38,1;52,4)	0,4	47,4 (38,7;56,6)	47,3 (38,1;50,0)	0,3
Время до БП, мес. (Ме(Q25;Q75))	57,1 (26,3;93,1)	63,8 (25,8;106,2)	0,4	56,0 (26,2;88,9)	83,5 (27,9;106,2)	0,1
Возраст реципиента при БП, годы (Ме(Q25;Q75))	53,8 (43,3;60,7)	49,2 (44,3;57,7)	0,6	53,8 (43,2;60,7)	51,2 (44,0;57,2)	0,6
ИМТ при БП, кг/м ² (Ме(Q25;Q75))	26,3 (21,3;29,4)	21,0 (18,8;23,1)	0,001	25,8 (21,0;28,7)	23,0 (20,7; 28,7)	0,3
Тип донорства ЖРД/ПД, (%ЖРД)	105/46 (69,5%)	14/3 (82,4%)	0,4	98/45 (68,5%)	21/4 (84%)	0,15
Пол донора, М/Ж (%М)	76/75 (50,4%)	10/7 (58,8)	0,6	72/71 (50,4%)	14/11 (56%)	0,7
Пол реципиента, М/Ж (%М)	66/85 (43,7%)	4/13 (23,5%)	0,13	62/81 (43,4%)	8/17 (32%)	0,4
ГЦР при ТП	26 (17,2%)	2 (11,8%)	0,7	25 (17,5%)	3 (12%)	0,8
Прием ГКС ¹	17 (11,3%)	3 (17,7%)	0,4	17 (11,9%)	3 (12%)	1,0
Ожирение	33 (21,9%)	0 ³	0,044	28 (19,6%)	5 (20,8%) ⁴	1,0
Дислипидемия	86 (81,1%) ⁵	8 (80%) ⁶	1,0	86 (84,3%) ⁷	8 (57,1%) ⁸	0,025
Артериальная гипертензия	63 (41,7%)	6 (35,3%)	0,8	62 (43,4%)	7 (28%)	0,2
СД до ТП	25 (16,7%)	2 (11,8%)	1,0	24 (16,8%)	3 (12%)	0,8

Параметры	Степень активности			Стадия фиброза		
	A0-A1 N=151	A2-A3 N=17	p	F0-F2 N=143	F3-F4 N=25	p
СД при БП	35 (23,2%)	4 (23,5%)		1,0	34 (23,8%)	
рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	18 (11,9%)	3 (17,7%)	0,5	13 (9,1;)	8 (32%)	0,004
Сосудистые осложнения	9 (6%)	2 (11,8%)	0,3	7 (4,9%)	4 (16%)	0,06
Билиарные стриктуры	43 (28,55)	8 (47,1%)	0,2	40 (28%)	11 (44%)	0,2
Явная дисфункция трансплантата при БП	Не оценивалась			53 (37,1%)	20 (80%)	0,0001
Причина ТП						
АБП или МАЖБП ²	12 (8,5%) ⁹	2 (12,5%) ¹⁰	0,6	13 (9,6%) ¹¹	1 (4,8%) ¹²	0,7
Вирусные гепатиты	84 (55,6%)	5 (29,4%)	0,07	79 (55,2%)	10 (40%)	0,2
АИЗП ²	33 (23,4%) ⁹	8 (50%) ¹⁰	0,033	32 (23,5%) ¹¹	9 (42,9%) ¹²	0,1
рСКФ (MDRD4), мл/мин/1,73м ² (Me(Q25;Q75))	70,4 (55,4;88,1)	69,7 (52,3;104,5)	1,0	69,7 (55,4;88,1)	70,7 (37,5;90,2)	0,6
АСТ, ВГН	Не оценивались			0,7 (0,5;1,1)	1,7 (0,8;3,2)	0,001
АЛТ, ВГН				0,7 (0,5;1,3)	1,6 (0,7;2,7)	0,006
ГГТ, ВГН				0,9 (0,5;4,0) ¹³	3,7 (1,7;9,0) ¹⁴	0,0001
ЩФ, ВГН				1,1 (0,8;2,2) ¹³	2,6 (1,4;5,3)	0,0003
Прием эверолимуса при БП	29 (19,2%)	3 (17,7%)	1,0	28 (19,6%)	4 (16%)	0,8
ЦИК/ТАК после ТП (%ЦИК)	9/141 (6%) ¹⁵	2/15 (11,8%)	0,3	8/134 (5,6%) ¹⁶	3/22 (12%)	0,2
ЦИК/ТАК при БП (%ЦИК)	6/132 (4,4%) ¹⁷	1/15 (6,3%) ¹⁸	0,5	4/127 (3,1%) ¹⁹	3/20 (13,0%) ²⁰	0,07

Примечание: АБП - алкогольная болезнь печени, АИЗП - аутоиммунные заболевания печени, АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, БП - биопсия печени, ВГН - верхняя граница нормы, ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ГКС - глюкокортикостероиды, ГЦР - гепатоцеллюлярный рак, ЖРД - живой родственный донор, ИМТ - индекс массы тела, МАЖБП - метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ПД - посмертный донор, рСКФ - рассчитанная скорость клубочковой фильтрации, СД - сахарный диабет, ТАК - такролимус, ТП - трансплантация печени, ЦИК - циклоспорин, ЩФ - щелочная фосфатаза.

1 - сразу после ТП и на момент БП; 2 - из анализа исключены больные, перенесшие ТП по поводу цирроза печени неуточненной этиологии, поскольку среди них могли быть больные алкогольной БП, МАЖБП или аутоиммунным гепатитом; 3 - n=16; 4 - n=24; 5 - n=106; 6 - n=10; 7 - n=102; 8 - n=14; 9 - n=141; 10 - n=16; 11 - n=136; 12 - n=21; 13 - n=142; 14 - n=24; 15 - n=17; 16 - n=142; 17 - n=138; 18 - n=16; 19 - n=131; 20 - n=23.

Таблица 7. Многофакторный логистический регрессионный анализ потенциальных факторов риска для гистологических параметров
Table 7. Multivariate logistic regression analysis of potential risk factors for histological parameters.

Гистологический параметр	Фактор	ОШ	95% доверительный интервал	Значение p
Стеатоз >5% (n=156)	Причина ТП - АБП или МАЖБП	4,626	1,293-16,489	0,017
	рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	4,811	1,717-13,481	0,003
	ИМТ при БП	1,129	1,050-1,213	0,0009
Стеатогепатит (n=156)	Причина ТП - АБП или МАЖБП	7,754	1,939-31,006	0,004
	рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	6,637	1,928-22,847	0,002
	СД после ТП	3,231	1,119-9,329	0,028
	ИМТ при БП	1,119	1,019-1,228	0,018
Активный гепатит (n=156) (METAVIR A0-A1 vs A2-A3)	ИМТ при БП	0,838	0,737-0,951	0,006
Фиброз трансплантата (n=165) (METAVIR F0-F2 vs F3-F4)	рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	6,166	2,111-18,009	0,0008
	Активность ЩФ	1,226	1,057-1,422	0,007
Фиброз трансплантата (LAFp, n=168)	Явная дисфункция трансплантата при БП	5,097	2,478-10,483	0,000008
	рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	3,890	1,319-11,489	0,013
	Время после ТП до БП	1,011	1,002-1,021	0,019
Фиброз трансплантата (LAFs, n=168)	рСКФ<45 мл/мин/1,73м ²	4,111	1,590-10,627	0,003
Фиброз трансплантата (LAFI, n=154)	Возраст донора	0,925	0,862-0,991	0,027
	Циклоспорин vs такролимус при БП	13,484	2,257-80,584	0,004
Уменьшение числа ЖП (ЖП содержатся в <80%ПТ, n=157)	Время после ТП до БП	1,014	1,005-1,024	0,003
	Билиарные стриктуры	2,590	1,192-5,626	0,015
	Причина ТП- вирусный гепатит	0,354	0,176-0,711	0,003
Дуктопения (ЖП содержатся в <50%ПТ, n=157)	Причина ТП - аутоиммунные заболевания печени (АИГ, ПБЦ, ПСХ)	5,159	2,055-12,934	0,0004
	Билиарные стриктуры	3,169	1,260-7,968	0,013

Примечание: АБП - алкогольная болезнь печени, АИГ - аутоиммунный гепатит, БП - биопсия печени, ЖП - желчные протоки, ИМТ - индекс массы тела, МАЖБП - метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ПБЦ - первичный билиарный цирроз, ПСХ - первичный склерозирующий холангит, ПТ - портальный тракт, рСКФ - рассчитанная скорость клубочковой фильтрации, СД - сахарный диабет, ТП - трансплантация печени, ЩФ - щелочная фосфатаза.

После пошагового исключения значимо и независимо от других факторов с развитием стеатоза ассоциировались: 1) рСКФ<45 мл/мин/1,73м²; 2) алкогольная или неалкогольная жировая болезнь печени как причина, приведшая к ТП; 3) индекс мас-

сы тела при обследовании (табл. 7). Для модели ($\chi^2=28,8$; $df=3$, $p<0,00001$). Со стеатогепатитом значимо и независимо от других факторов ассоциировались: 1) жировая болезнь печени как причина, приведшая к ТП; 2) рСКФ<45 мл/мин/1,73м²;

3) наличие сахарного диабета на момент обследования; 4) ИМТ при обследовании (табл. 7). Для модели ($\chi^2=30,7$; $df=4$, $p<0,00001$).

С высокой степенью активности хронического гепатита по результатам многофакторного анализа ассоциировался только ИМТ на момент проведения биопсии печени, причём корреляция была обратной: чем выше ИМТ, тем меньше шансы выявления гистологических признаков активного гепатита при обследовании ($\chi^2=9,6$; $df=1$, $p=0,002$).

При оценке стадии фиброза (METAVIR) независимо друг от друга на риск развития выраженного фиброза трансплантата влияли: 1) активность ЩФ; 2) $pCKF<45$ мл/мин/1,73 м². Для модели ($\chi^2=15,4$; $df=2$, $p<0,0005$).

При оценке LAF фиброз ПТ ассоциировался с 1) $pCKF<45$ мл/мин/1,73 м²; 2) наличием явной ДТ; 3) временем, прошедшим после ТП до обследования. Для модели ($\chi^2=33,4$; $df=3$, $p<0,00001$). Ассоциация синусоидального фиброза была выявлена только с $pCKF<45$ мл/мин/1,73 м² степени. ($\chi^2=8,7$; $df=1$, $p<0,003$). Внутридольковый (периферический) фиброз) был ассоциирован с возрастом донора (зависимость обратная) и приемом циклоспорина в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии при обследовании ($\chi^2=12,8$; $df=2$, $p=0,0017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы изучили частоту выявления наиболее значимых патологических проявлений болезни трансплантата печени в своем развитии приводящих к потере трансплантата у реципиентов печени в среднем через 5 лет после ТП. Мы также уточнили факторы, которые ассоциированы с этими изменениями. Частота выявления признаков ЖБТ составила 29,2% для стеатоза и 14,9% для стеатогепатита. Частоты выявления этих признаков были сопоставимы в подгруппах реципиентов с значимыми отклонениями в показателях ФПП и без признаков явной ДТ. Кроме того, мы не выявили увеличения частоты ЖБТ со временем, прошедшим с момента ТП до обследования реципиента. В 2019 г. был опубликован метаанализ, охватывавший 17 ретроспективных исследований, включавших 2378 пациентов. В 7 исследованиях оценивалась частота возврата ЖБТ/стеатогепатита, в 3 исследованиях – частота возникновения ЖБТ/стеатогепатита *de novo* и в 7 исследованиях изучались оба варианта ЖБТ. Частота возврата ЖБТ к 1, 3 годам и через 5 и более лет составляла 59%, 57% и 82% соответственно; частота развития ЖБТ *de novo* – 67%, 40% и 78%. Частота возврата стеатогепатита к 1, 3 годам и через 5 и более лет составляла 53%, 57%, и 38%; частота развития стеатогепатита *de novo* – 13%, 16% и 17%. Как

видно из приведённых данных, результаты исследования также не демонстрируют увеличения частоты ЖБТ со временем. Наиболее значимыми факторами риска развития стеатоза и стеатогепатита трансплантата являлись индекс массы тела и гиперлипидемия [3]. Согласно нашим исследованиям к таким факторам относятся ИМТ и сахарный диабет.

В другом метаанализе, проведённом исследователями из Италии, изучалась только ЖБТ, развившаяся *de novo* [4]. В анализ включено 12 исследований, охвативших 2166 человек. Во всех случаях диагноз основывался на гистологическом исследовании ткани печени, проведённом в интервале от 6 месяцев до 10 лет с момента ТП. Частота развития ЖБТ *de novo* составила 26% (95% ДИ 20–31%), а стеатогепатита – только 2% (95% ДИ 0–3%). Наибольшая частота ЖБТ *de novo* была выявлена у реципиентов, перенёсших ТП по поводу алкогольного (37%) и криптогенного (35%) цирроза, а также у реципиентов, принимавших такролимус (26%). При этом риски развития ЖБТ у реципиентов принимавших такролимус и циклоспорин, были сопоставимы. При изучении влияния причины, приведшей к ТП, мы сгруппировали реципиентов по трём критериям: 1) жировая (алкогольная или неалкогольная) болезнь печени vs все остальные причины; 2) аутоиммунные vs все остальные причины и 3) вирусные vs невирусные причины. При этом реципиенты, у которых причиной ТП являлся криптогенный цирроз печени, в первые два анализа не включались, поскольку под маской криптогенного цирроза мог иметь место нераспознанный аутоиммунный процесс, алкогольный или неалкогольный стеатогепатит. Отсюда меньшее (154–157) число наблюдений (табл. 7). Согласно нашим исследованиям, наряду с признаками метаболического синдрома (высокий ИМТ, сахарный диабет) значимым и независимым от других факторов риска развития ЖБТ являлась алкогольная и неалкогольная болезни печени как причина ТП. Признаки ЖБТ могут служить маркерами как метаболического синдрома, так и нераспознанной алкогольной интоксикации. Известно, что стеатоз и стеатогепатит трансплантата чаще встречаются у реципиентов, которые возвращаются к злоупотреблению алкоголем, по сравнению с реципиентами, отказавшимися от алкоголя после ТП [5, 6]. Таким образом, выявленные при гистологическом исследовании признаки ЖБТ должны настораживать врача в плане более тщательного поиска возврата к злоупотреблению алкоголем.

Одним из важных паттернов прогрессирующей болезни трансплантата печени является хронический гепатит, который характеризуется степенью активности и стадией фиброза. В свою очередь, активность гепатита описывается лабораторными (АЛТ, АСТ, содержание иммуноглобулинов G и

СОЭ) и гистологическими признаками. Наиболее распространённым способом гистологической оценки степени активности и стадии фиброза является шкала METAVIR [7]. Для описания хронического гепатита у реципиентов печени мы также использовали оценки по шкале METAVIR. При исключении из анализа показателей АЛТ и АСТ единственным признаком, который независимо от других и значимо ассоциировался с высокой степенью активности хронического гепатита, являлся ИМТ, причём корреляция была обратной: чем выше ИМТ, тем меньше шансы выявления гистологических признаков активного гепатита при обследовании. Эта находка хорошо иллюстрирует принципиальные различия паттернов прогрессирования болезни трансплантата: хронического гепатита и стеатогепатита.

Большинство исследований, посвящённых изучению фиброза трансплантата на основании результатов протокольных биопсий, выполнены в основном в популяции реципиентов, которым ТП проведена в детском возрасте (РТПДВ). Результаты таких исследований противоречивы. Согласно Evans с соавт. (2006), с хроническим гепатитом ассоциируется наличие аутоантител, повышенное содержание иммуноглобулина G и *de novo* гепатит C [8]. Напротив, исследователи из Нидерландов (2009) не выявили связи фиброза трансплантата ни с воспалительными изменениями, характерными для хронического гепатита, ни с признаками отторжения. Фиброз трансплантата оказался ассоциирован с такими «периоперационными» факторами, как длительное время холодной ишемии, ранний возраст на момент ТП, высокое соотношение возраста донора и реципиента и использование трансплантатов доли/сегмента печени. Частота выявления фиброза этими авторами увеличивалась со временем и составила 31%, 48%, 65% и 69% через 1, 3, 5 и 10 лет после ТП соответственно. Частота выявления тяжёлого фиброза увеличивалась с 10% через 5 лет до 29% через 10 лет. В большинстве случаев у реципиентов с фиброзом печени сохранялись нормальные или близкие к норме показатели ФПП [9].

У реципиентов печени можно выделить три основных локализации фиброза трансплантата: портальную, синусоидальную и перивенулярную (центролобулярную). Патогенез и клиническое значение фиброза этих локализаций различны и к настоящему времени изучены не достаточно. Система METAVIR, как и ряд других способов оценки стадии фиброза собственной печени, не позволяют дифференцировано оценить выраженность фиброза трансплантата различных локализаций. Необходимость разработки и валидации отдельной шкалы для оценки фиброза в трансплантированной печени привела к появлению шкалы (LAF), в которой по отдельности (от 0 до 3 баллов) оценивались выражен-

ность фиброза ПТ, фиброза синусоидов и фиброза вокруг центральных вен. На основании этих оценок рассчитывался суммарный показатель фиброза трансплантата (0-9 баллов) [10]. Оценка LAF показала хорошую воспроизводимость при повторных исследованиях одним и разными экспертами, а также более высокую корреляцию с количественным определением фиброза при морфометрии, чем показатели фиброза METAVIR. Результаты последующих исследований той же группы учёных подтвердили, что LAF может быть полезным инструментом при оценке динамики прогрессирования фиброза в серийных биопсиях трансплантата печени [11]. К сожалению, применимость LAF изучена только в популяции РТПДВ. В настоящем исследовании мы одними из первых изучили применимость LAF во взрослой популяции реципиентов печени.

По результатам нашего анализа фиброз ПТ, оценённый при помощи LAF, хорошо отражал прогрессирование хронического гепатита и коррелировал с оценкой стадии фиброза по METAVIR. Значимыми и независимо от других влиявшими на выраженный фиброз ПТ факторами являлись наличие явной ДТ, время, прошедшее после ТП и низкая рСКФ. С фиброзом синусоидов ассоциировалась только низкая рСКФ, а с внутريدольковым фиброзом - молодой возраст донора и использование циклоспорина в качестве главного компонента иммуносупрессивной терапии. Естественными ограничениями нашего анализа являлись его ретроспективный характер «поперечного среза» и отбор для анализа доступных нам анамнестических сведений и результатов лабораторных исследований. Так, например, нам не были доступны результаты исследований содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови и аутоантител, которые по результатам некоторых похожих по дизайну исследований, являются существенными в развитии фиброза трансплантата [8, 12]. Также мы не имели возможности учесть частоту ДТ на протяжении всего ОПТП. Сведения об уровне содержания липидов в крови наших реципиентов и получаемой гиполипидемической терапии имелись только у 116 реципиентов, что не позволило учесть этот фактор в многофакторном анализе без потери статистической мощности модели.

Venturi и соавт. (2014) предположили, что раннее развитие фиброза может быть связано с продолжающимся повреждением трансплантата. Авторы отметили корреляцию между фиброзом ПТ (LAFp) и длительным временем ишемии, получением трансплантата от посмертного донора и перенесённым лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ) [11]. Согласно результатам исследователей из Кореи, с выраженным фиброзом ПТ ассоциировалась частота эпизодов ДТ (более пяти эпизодов активности

АЛТ и/или АСТ более 100 МЕ/л) и эпизоды отторжения за 10 лет наблюдения [12].

Venturi и соавт. (2014) выделили осложнения со стороны желчевыводящих путей как фактор риска развития синусоидального фиброза, в то время как сосудистые осложнения, наличие аутоантител и высокий уровень гамма-глобулина оказались связаны с центрлобулярным фиброзом [11]. В исследовании Rhu с соавт. (2020) АНФ ассоциировались с выраженным (LAFs=2) синусоидальным фиброзом, тогда как мужской пол и молодой возраст донора, а также перенесенные ЛПЗ – с центрлобулярным фиброзом (LAFI=1-2) [12]. Уместно напомнить здесь, что молодой возраст донора ассоциировался с развитием внутридолькового фиброза (LAFI=2-3) и в нашем исследовании.

Мы выявили синусоидальный фиброз в 28,6%, а перицентральный – в 7,7% случаев. Различий между группами реципиентов с явной ДТ и прочими реципиентами в частоте выявления фиброза этих локализаций нами не установлено. Одним из первых исследований, посвящённых уточнению причин развития центрлобулярного фиброза у реципиентов печени, была работа канадских авторов, опубликованная за 10 лет до появления оценки LAF [13]. Фиброз оценивался согласно Ishak в модификации Nakazawa [14]. Центрлобулярный фиброз был выявлен у 12 из 117 РТПДВ, получавших в качестве поддерживающей иммуносупрессии циклоспорин, азатиоприн и преднизолон, в среднем через 1,7 года после ТП (от 30 дней до 3,6 лет). Выявление центрлобулярного фиброза не было связано с вирусным гепатитом или хроническим отторжением трансплантата. Авторы не смогли уточнить причины его появления. Fouquet V. с соавт. (2005) обнаружили перивенулярный фиброз у 22% реципиентов с нормальной функцией трансплантата, получавших иммуносупрессивную терапию, через 10 лет после ТП [15]. Практически идентичные результаты через много лет опубликовали Markiewicz-Kijewska с соавт. (2021), которые обнаружили перивенулярный фиброз у 21,3% РТПДВ [16]. Egawa с соавт. (2012) предположили, что фиброз синусоидов и центрлобулярный (перивенулярный) фиброз могут быть связаны со слишком низкой иммуносупрессией или её полной отменой в отдалённые сроки после ТП у РТПДВ [17]. В попытке подтвердить роль генетических факторов и алло-антител в развитии фиброза трансплантата различных локализаций Varma с соавт. (2016) изучили распределение фиброза в трансплантате печени у РТПДВ. Авторы выявили ассоциацию гена HLA-DRB1*03/04, алло-антител и воспаления в ПТ с фиброзом ПТ трансплантата, но не с иными локализациями фиброза. Воспаление в дольках, в отличие от портальных трактов, предиктором фиброза не являлось. Единственным фактором, ассоциированным

с центрлобулярным фиброзом, согласно этому исследованию, оказалась ТП от посмертного донора. Другие факторы, влияющие на синусоидальный и перицентральный фиброз, в этом исследовании выявлены не были [18]. Pinon с соавт. (2022) ретроспективно проанализировали 134 биоптата от 94 РТПДВ. Фиброз трансплантата оценивали по шкале LAF [19]. Фиброз был обнаружен в 87% случаев (30% лёгкой степени, 45% умеренной и 12% тяжёлой степени), в большинстве случаев (80%) – в портальных трактах. Было выявлено нарастание степени фиброза между группами реципиентов, которым биопсия проведена через 1-3 года и через 4-6 лет после ТП. Воспаление наблюдалось у 44% реципиентов, в 90% случаев в портальных трактах. Портальный фиброз был связан с портальным воспалением в группе 1-3 лет. В то же время, синусоидальный фиброз коррелировал с низким уровнем иммуносупрессии и наличием донор-специфических антител.

Резюмируя обсуждение, посвящённое фиброзу печени, следует отметить, что все доступные нам публикации сообщают об исследованиях, которые были проведены в популяции РТПДВ. В развитии портального фиброза главную роль играют факторы, действие которых опосредованно развитием хронического гепатита (идиопатического; возврат аутоиммунной болезни печени; вирусный гепатит; отторжение). Причины развития перивенулярного и синусоидального фиброза не ясны.

При гистологическом исследовании печени ЖП могут обнаруживаться не в каждом ПТ. Такая гистологическая картина получила название «синдром исчезающих желчных протоков». Если протоки отсутствуют более чем в половине портальных трактов, принято говорить о дуктопии. В ранних работах, посвящённых анализу протоковых биопсий печени, дуктопия выявлялась часто. Так, Sebahg с соавт. (2003) сообщают о выявлении дуктопии через 5 лет у 34%, а через 10 лет после ТП – у 49% реципиентов. При этом у 80% обследованных отмечались нормальные ФПП [20]. Клиническое значение подобных находок нуждается в уточнении. У РТПДВ хроническое отторжение (ХО) является важным фактором, обуславливающим до 15% в структуре причин, приводящих к потере трансплантата, уступая по частоте идиопатическому посттрансплантационному гепатиту (40%) и осложнениям со стороны желчевыводящих путей (20%) [21]. Мы выявили дуктопию у 16,1% наших реципиентов. При использовании менее строгих критериев исчезновение ЖП в более чем 20% ПТ наблюдалось нами у 41,7% обследованных реципиентов. Частота выявления этого признака увеличивалась со временем, прошедшим с момента ТП. С дуктопией ассоциировались билиарные стриктуры (включая успешно излеченные к

моменту биопсии) и наличие аутоиммунных заболеваний печени в качестве причины её трансплантации.

Наиболее частыми причинами исчезновения желчных протоков являются ХО и ишемическая холангиопатия. При ХО ишемические механизмы также играют роль. Непрямое ишемическое повреждение развивается в результате процесса хронической облитерирующей артериопатии, на которое указывает одновременное исчезновение желчных протоков и артерий в образцах трансплантатов печени [22]. Принято считать, что ХО является патологией первого года после ТП. В последние годы появились исследования, демонстрирующие возможность развития ХО в весьма отдалённые (до 25 лет) сроки после ТП [23]. Другой группой болезней, в которой может наблюдаться синдром исчезающих желчных протоков, являются возвратные аутоиммунные болезни: первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Не так давно мы опубликовали результаты собственного исследования, посвящённого возврату аутоиммунных заболеваний после ТП [24]. Мы наблюдали возврат ПБХ в 10%, а ПСХ - в 17% случаев. Согласно литературным источникам возврат ПСХ наблюдается у 50% реципиентов печени в течение 5 лет с момента ТП и может привести к потере трансплантата у 25% в течение 5 лет [25]. Частота развития возврата ПБХ после ТП составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% через 15 лет [26]. Недавно авторы из Финляндии опубликовали результаты протокольных биопсий, выполненных клинически здоровым реципиентам печени, ранее страдавшим ПБХ или ПСХ. Синдром исчезающих желчных протоков присутствовал в 1% (1/117) биопсий у реципиентов после ПБХ и 2% (2/133) биопсий после ПСХ [27]. Таким образом, наши результаты в части частоты и факторов, ассоциированных с исчезновением ЖП и дуктопенией, не противоречат опубликованным результатам других исследователей.

При обсуждении наших результатов не получается обойти стороной ассоциацию низкой рСКФ с целым рядом патологических проявлений. Низкая рСКФ была связана со стеатозом и стеатогепатитом, фиброзом ПТ и синусоидов. В работах, посвящённых анализу популяции РТПДВ, этот показатель не играл существенной роли. Публикаций результатов анализа, аналогичному проведённому нами, у реципиентов, получивших трансплантат во взрослом возрасте, мы не нашли. Позволим предположить, что низкая рСКФ может быть косвенным показателем низкой экспозиции ингибиторов кальциневрина, которая, в свою очередь, приводит к избыточному портальному и синусоидальному фиброзу. Аналогичным суррогатным показателем низкой экспозиции ингибиторов кальциневрина у РТПДВ могут быть ЛПЗ, роль которых в развитии фиброза транс-

плантата, не нашла объяснения в соответствующих публикациях [11, 12]. Взаимовлияние рСКФ и проявлений ЖБТ нуждается в уточнении.

ВЫВОДЫ

Признаки хронического гепатита чаще выявляются у реципиентов печени с увеличением функциональных печёночных проб $>1,5$ ВГН, чем в остальной популяции. Частота выявления фиброза портальных трактов увеличивается со временем, прошедшим после трансплантации печени.

Жировая болезнь трансплантата печени выявляется у 29% реципиентов через 5 лет с момента трансплантации; чаще наблюдается после трансплантации печени в связи с алкогольным или ассоциированным с метаболизмом циррозом печени, у больных с избыточным весом и сахарным диабетом.

Значимое (<45 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциировано с жировой болезнью трансплантата, выраженным портальным и синусоидальным фиброзом.

Исчезновение желчных протоков в $>20\%$ портальных трактов отмечается у 42% реципиентов печени, частота этого явления возрастает со временем. Выраженная дуктопениея ($>50\%$ портальных трактов не имеет желчных протоков) через 5 лет после трансплантации наблюдается у 16% реципиентов; преимущественно - у перенёсших трансплантацию по поводу аутоиммунных заболеваний и при наличии билиарных стриктур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы изучили факторы, ассоциированные с различными патологическими проявлениями прогрессирующей болезни трансплантата печени. Мы показали, что имеется как минимум два принципиально разных её паттерна: хронический гепатит и жировая болезнь трансплантата. Для хронического гепатита характерно нарастание фиброза со временем, прошедшим после трансплантации печени. Наилучшими способами оценки его тяжести является системы METAVIR и LAFr. Дисфункция трансплантата, определяемая через увеличение показателей функциональных печёночных проб, является важным маркером хронического гепатита. Напротив, частота жировой болезни трансплантата не зависит от времени, прошедшего с момента трансплантации печени и не маркируется наличием дисфункции трансплантата. В первую очередь, жировая болезнь трансплантата ассоциирована с такими проявлениями посттрансплантационного метаболического синдрома, как высокий ИМТ и сахарный диабет. Сочетания этих паттернов возможны и представляют трудности диагностики и прогноза.

Важным результатом нашего исследования является выявление роли этиологии исходной болезни

печени, приведшей к необходимости трансплантации. Врачу, наблюдающему за реципиентами трансплантата в отдаленном периоде после операции, следует помнить о возможности возврата метаболической жировой болезни, а не только о риске её развития de novo у реципиентов с метаболическим синдромом. Исчезновение желчных протоков,

вплоть до степени дуктопении, не редко встречается у реципиентов печени в отдалённом периоде. Очевидна связь этого феномена с возвратом аутоиммунных болезней трансплантата, а также с развитием билиарных стриктур, даже в случае их успешного лечения.

Литература [References]

- Adam R., Karam V., Cailliez V., et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Bellamy C.O.C., O'leary J.G., Adeyi O., et al. Banff 2022 Liver Group Meeting report: Monitoring long-term allograft health. *Am J Transplant*. 2024;24(6):905-917. PMID: 38461883 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.03.008>
- Saeed N., Glass L., Sharma P., et al. Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2019;103(11):e345-e354. PMID: 31415032 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002916>
- Losurdo G., Castellana A., Rendina M., et al. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(6):704-714. PMID: 29359341 <https://doi.org/10.1111/apt.14521>
- Pageaux G.P., Bismuth M., Perney P., et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol*. 2003;38(5):629-634. PMID: 12713874 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00088-6)
- Burra P., Mioni D., Cecchetto A., et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol*. 2001;34(5):716-722. PMID: 11434618 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00002-2)
- Chowdhury A.B. and Mehta K.J. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and experimental medicine*. 2023;23(2):273-285. PMID: 35192111 <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z>
- Evans H.M., Kelly D.A., Mckiernan P.J., et al. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43(5):1109-1117. PMID: 16628633 <https://doi.org/10.1002/hep.21152>
- Scheenstra R., Peeters P.M., Verkade H.J., et al., Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology*. 2009;49(3):880-886. PMID: 19101912 <https://doi.org/10.1002/hep.22686>
- Venturi C., Sempoux C., Bueno J., et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2986-2996. PMID: 22882699 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04210.x>
- Venturi C., Sempoux C., Quinones J.A., et al., Dynamics of allograft fibrosis in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1648-1656. PMID: 24934832 <https://doi.org/10.1111/ajt.12740>
- Rhu J., Ha S.Y., Lee S., et al. Risk factors of silent allograft fibrosis 10 years post-pediatric liver transplantation. *Scientific reports*. 2020;10(1):1833. PMID: 32019996 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58714-z>
- Martin S.R., Russo P., Dubois J., et al. Centrilobular fibrosis in long-term follow-up of pediatric liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74(6):828-836. PMID: 12364864 <https://doi.org/10.1097/00007890-200209270-00017>
- Nakazawa Y., Jonsson J.R., Walker N.I., et al. Fibrous obliterative lesions of veins contribute to progressive fibrosis in chronic liver allograft rejection. *Hepatology*. 2000;32(6):1240-1247. PMID: 11093730 <https://doi.org/10.1053/jhep.2000.20350>
- Fouquet V., Alves A., Branchereau S., et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl*. 2005;11(2):152-160. PMID: 15666395 <https://doi.org/10.1002/lt.20358>
- Markiewicz-Kijewska M., Szymanska S., Pyzlak M., et al. Liver Histopathology in Late Protocol Biopsies after Pediatric Liver Transplantation. *Children*. 2021;8(8). PMID: 34438562 <https://doi.org/10.3390/children8080671>
- Egawa H., Miyagawa-Hayashino A., Haga H., et al. Non-inflammatory centrilobular sinusoidal fibrosis in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus withdrawal. *Hepatol Res*. 2012;42(9):895-903. PMID: 22524409 <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01003.x>
- Varma S., Ambrose J., Komuta M., et al. Progressive Fibrosis Is Driven by Genetic Predisposition, Allo-immunity, and Inflammation in Pediatric Liver Transplant Recipients. *EBioMedicine*. 2016;9:346-355. PMID: 27333038 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.040>
- Pinon M., Pizzol A., Chiado C., et al. Evaluation of Graft Fibrosis, Inflammation, and Donor-specific Antibodies at Protocol Liver Biopsies in Pediatric Liver Transplant Patients: A Single-center Experience. *Transplantation*. 2022;106(1):85-95. PMID: 33496554 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003649>
- Sebagh M., Rifai K., Feray C., et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. 2003;37(6):1293-1301. PMID: 12774007 <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50231>
- Neves Souza L., De Martino R.B., Sanchez-Fueyo A., et al. Histopathology of 460 liver allografts removed at retransplantation: A shift in disease patterns over 27 years. *Clin Transplant*. 2018;32(4):e13227. PMID: 29478248 <https://doi.org/10.1111/ctr.13227>
- Mourad M.M., Algarni A., Liouss C., et al. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6159-6169. PMID: 24876737 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6159>
- Ekong U.D., Gupta N.A., Urban R., et al. 20- to 25-year patient and graft survival following a single pediatric liver transplant-Analysis of the United Network of Organ Sharing database: Where to go from here. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13523. PMID: 31211487 <https://doi.org/10.1111/ptr.13523>
- Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д. и др. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14(4):421-431. Syutkin V.E., Salienco A.A., Olishov O.D., et al. Recurrence of autoimmune diseases after liver transplantation. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):421-431. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>
- Ravikumar R., Tsochatzis E., Jose S., et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2015;63(5):1139-1146. PMID: 26149628 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.001>
- Aguilar M.T. and Carey E.J., Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in liver disease*. 2018;22(3):613-624. PMID: 30031419 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.013>
- Vannas M., Arola J., Nordin A., et al. Value of posttransplant protocol biopsies in 2 biliary autoimmune liver diseases: A step toward personalized immunosuppressive treatment. *Medicine*. 2022;101(2):e28509. PMID: 35014182 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028509>

Авторская справка**Сюткин Владимир Евгеньевич**

Д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ.

ORCID 0000-0001-8391-5211; vladysutkin@gmail.com

Вклад автора: разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи.

Воскнян Сергей Эдуардович

Член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0001-5691-5398; vosknyan_se@mail.ru

Вклад автора: разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Рудаков Владимир Сергеевич

Канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru

Вклад автора: проведение клинической части исследования.

Лукьянчикова Анна Сергеевна

Врач-хирург операционного блока №1 операционного отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0009-0003-1638-0087; anlukyanchikova@yandex.ru

Вклад автора: проведение клинической части исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи для публикации.

Лищук Сергей Владимирович

Канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

ORCID 0000-0003-0372-5886; sergey.lischuk@mail.ru

Вклад автора: оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала.

Дубова Елена Алексеевна

Д-р мед. наук, врач-патологоанатом Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0002-7115-538X; fake@neicon.ru

Вклад автора: оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала.

Ионова Елена Александровна

Д-р мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0002-6084-2061; doc.ionova@gmail.com

Вклад автора: сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ.

Башков Андрей Николаевич

Канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики, заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0002-4560-6415; abashkov@yandex.ru

Вклад автора: сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ.

Маткевич Елена Ивановна

Канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением МРТ-диагностики Центра лучевой диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID 0000-0001-7729-2724; pencil_red@mail.ru

Вклад автора: сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ.

Author's reference**Vladimir E. Syutkin**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgery with courses in oncologic surgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantation, and organ donation, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of Innovations and Continuous Education; Leading Researcher, Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Health Department.

ORCID 0000-0001-8391-5211; vladysutkin@gmail.com

Author contributions: study concept development, literature collection and analysis, manuscript writing.

Sergey E. Vosknyan

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD Professor, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of the Center for Surgery and Transplantology, Head of the Department of Surgery with Courses in Oncologic Surgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology, and Organ Donation at the Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID 0000-0001-5691-5398; vosknyan_se@mail.ru

Author's contribution: development of the study concept, final approval of the manuscript for publication.

Vladimir S. Rudakov

Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for Coordination of Human Organ and/or Tissue Donation, Surgeon, Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID 0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru

Author's contribution: conducting the clinical portion of the study.

Anna S. Luk'yanchikova

Surgeon, Operating Unit #1, Surgical Department, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia.

ORCID 0009-0003-1638-0087; anlukyanchikova@yandex.ru

Author's contribution: conducting the clinical portion of the study, reviewing publications on the topic of the article, editing the manuscript for publication.

Sergey V. Lishchuk

Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation

ORCID 0000-0003-0372-5886; sergey.lischuk@mail.ru

Author's contribution: evaluation of liver biopsy results, preparation of illustrative material.

Elena A. Dubova

Dr. Sci. (Med.), Pathologist, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation.

ORCID 0000-0002-7115-538X; fake@neicon.ru

Author's contribution: evaluation of liver biopsy results, preparation of illustrative material.

Elena A. Ionova

Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation.

ORCID 0000-0002-6084-2061; doc.ionova@gmail.com

Author's contribution: data collection and analysis in accordance with the study design.

Andrey N. Bashkov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiation Diagnostics Center, Head of the Department of Radiation and Radioisotope Diagnostics, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation.

ORCID 0000-0002-4560-6415; abashkov@yandex.ru

Author's contribution: data collection and analysis in accordance with the study design.

Elena I. Matkevich

Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Head of the MRI Diagnostics Department, Radiation Diagnostics Center, A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center of the Russian Federation.

ORCID 0000-0001-7729-2724; pencil_red@mail.ru

Author's contribution: data collection and analysis according to the study design.