

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>

REVIEW ARTICLE

УДК 616.36-089.843

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ЕЁ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А.Р. Ахмедов¹, М.С. Новрузбеков^{1, 2}, В.А. Гуляев¹, О.Д. Олисов¹, К.Н. Луцык¹, К.М. Магомедов¹,
Б.И. Казымов^{1, 3}, К.Ф. Алекберов¹, Е.Ю. Аносова¹, Б.И. Яремин^{1, 2, 3}**

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухаревская пл., д. 3, Москва, Россия, 129090

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д. 1, Москва, Россия, 117997

³Московский медицинского университета «Реавиз», ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, Москва, Россия, 107564

Резюме. Наиболее частыми причинами потери трансплантата печени являются первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), тромбоз печёночной артерии (ТПА), рецидивирующие исходные заболевания и хроническое отторжение. Ведущим показанием к ретрансплантации у детей является ТПА. Годичная выживаемость после ретрансплантации составляет примерно 75 %. Снижение затрат на ретрансплантацию органов и экономическая эффективность процедуры остаются спорными вопросами. Математическое моделирование выявило несколько значимых донорских и реципиентских факторов, влияющих на исходы повторной трансплантации. Несмотря на этические и экономические соображения, ретрансплантация является единственным вариантом для пациентов, перенёсших трансплантацию, у которых трансплантаты не прижились. Решение о ретрансплантации должно приниматься с некоторой осмотрительностью, с полным мультидисциплинарным подходом в больших многопрофильных центрах трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация печени, первично нефункционирующий трансплантат, лист ожидания, ретрансплантация, релистинг.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала. В принятии решения о публикации работы участия не принимал.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ахмедов А.Р., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Луцык К.Н., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Алекберов К.Ф., Аносова Е.Ю., Яремин Б.И. Ретрансплантация печени в современной концепции лечения её терминальных поражений (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(5):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>

LIVER RETRANSPLANTATION IN THE MODERN CONCEPT OF TREATMENT OF ITS TERMINAL PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

**A.R. Akhmedov¹, M.S. Novruzbekov^{1, 2}, V.A. Gulyaev¹, O.D. Olisov¹, K.N. Lutsyk¹, K.M. Magomedov¹,
B.I. Kazymov^{1, 3}, K.F. Alekberov¹, E.Yu. Anosova¹, B.I. Yaremin^{1, 2, 3}**

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia.

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia.

³Moscow Medical University "Reaviz", 2 Krasnobogatyrskaya str., p. 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract. The work is devoted to the analysis of modern literature data and approaches in performing repeated liver transplantation. The most frequent causes of liver graft loss are PNFT, HAT, recurrent initial disease and chronic rejection. The leading indication for retransplantation in children is HAT. The one-year survival rate after retransplantation is approximately 75%. Reducing the cost of organ retransplantation and the cost-effectiveness of the procedure are controversial issues. Mathematical modeling has identified several significant recipient and donor factors affecting the outcomes of retransplantation. Despite ethical and economic considerations, retransplantation is the only option for transplant patients whose grafts have failed to engraft. The decision to retransplant should be made with some caution, with full multi-type approach in large multidisciplinary transplant centers.

Key words: liver transplantation; primary non-functioning graft; waiting list; retransplantation; relisting

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the editorial board of the journal. They did not take part in the decision to publish the work.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Akhmedov A.R., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Olisov O.D., Lutsyk K.N., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Alekberov K.F., Anosova E.Yu., Yaremin B.I. Liver retransplantation in the modern concept of treatment of its terminal pathology (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(5):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.TX.1>



Актуальность

За последние 30 лет было продемонстрировано значительное улучшение показателей выживаемости после трансплантации печени, таким образом трансплантация стала стандартом лечения взрослых и детей с терминальной стадией заболеваний. Отражая достижения, позволившие увеличить выживаемость первичных трансплантатов, повторные трансплантации в настоящее время составляют менее 6 % всех операций, что значительно меньше по сравнению с 1980-ми годами, когда они составляли почти 30 % от общего количества. Действительно, достижения в области сохранения органов, хирургических методов, иммуносупрессии и противовирусной терапии, вероятно, способствовали наблюдаемому снижению частоты ретрансплантаций.

Повторная имплантация печени является вмешательством повышенной сложности как за счёт выраженного спаечного процесса, так и редукции сосудистого доступа, что требует обширного предоперационного планирования для определения подходящего сосудистого притока, который может включать использование сосудистых трансплантатов. Пациенты, перенёвшие повторную трансплантацию, как правило, находятся в более тяжёлом состоянии, чем реципиенты первичных трансплантатов, при одинаковых значениях тяжести по шкале MELD, что требует дифференцированного подхода при аллокации органов таким реципиентам. До 30 % пациентов, подвергающихся ретрансплантации сегодня, в качестве этиологического фактора имеют проблемы комплаенса, что серьёзно усложняет этический вопрос.

История изучения

С первых дней трансплантации печени ретрансплантация признавалась как техническая и хирургическая проблема. Первые сообщения о ретрансплантации были сделаны Томасом Старзлом из Питтсбургского университета в 1982 году в статье под названием «Эволюция трансплантации печени». Первая ретрансплантация, о которой он сообщил, была выполнена в 1968 году в серии из более чем 350 пересадок. Среди операций, выполненных с 1968 по 1981 год, ретрансплантация потребовалась 27 пациентам. Только 6 из них прожили более 6 месяцев, причём большинство умерло по причине сепсиса. Позднее Шоу и его коллеги из Университета Колорадо сообщили о другой серии из 170 трансплантаций, из которых 21 пациенту потребовалась повторная трансплантация [2]. Отторжение было наиболее частой причиной ретрансплантации в то время, до революционного появления циклоспорина, а основными причинами смерти и дисфункции трансплантата оставались полиорганная недостаточность и сепсис [2]. Авторы отметили, что операции по ретрансплантации были технически сложными и имели плохие результаты, однако ретрансплантация в некоторых ситуациях остаётся единственным вариантом выживания пациента. С целью «избежать бесполезной трансплантации» во многих центрах изучались вопросы ретрансплантации, а в нескольких были предложены модели для определения риска и того, при каких обстоятельствах следует рассматривать возможность ретрансплантации печени. В исследованиях,

связанных с ретрансплантацией, неизменным оставался основной вопрос – выживаемость пациента и трансплантата при ретрансплантации хуже, чем при первичной трансплантации печени. Выживаемость при ретрансплантации печени в педиатрии выше, чем при первичной трансплантации, но всё же уступает таковой при первичной трансплантации [2, 7]. Результаты повторной трансплантации со временем улучшились, но всё ещё остаются неудовлетворительными. В 1997 г. в одном из исследований 1-летняя выживаемость при повторной трансплантации составила 50 % по сравнению с 80 % при первичной трансплантации [4], а одна из моделей оценивает увеличение риска смерти при повторной трансплантации и результат: в 1,93 выше риск смерти при повторной трансплантации [12]. В исследовании UNOS, проведённом в период с 1996 по 2005 г., показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости при первичной трансплантации составили 83 %, 75 % и 69 % против 67 %, 60 % и 53 % при повторной трансплантации соответственно [13]. В другом исследовании базы данных UNOS, проведённом в 2009 г. и включавшем 3977 ретрансплантаций, сообщалось о 37,8 % случаев отказа трансплантата в течение 1 года при ретрансплантации. Ранняя смертность, как правило, обусловлена сепсисом и полиорганной недостаточностью, но также может быть связана с нефункционирующими трансплантатами и даже рецидивом гепатита В или С до применения иммуноглобулина против гепатита В и введения противовирусных препаратов [2, 15]. Продолжительность выполнения ретрансплантации также может влиять на результаты, причём периоды включают раннюю, промежуточную и позднюю ретрансплантацию или срочные, острые и фульминантные, как описано Шоу и соавторами [2]. Частота ретрансплантаций в настоящее время имеет тенденцию к снижению. Кандидаты, включённые в список на ретрансплантацию, как правило, моложе и имеют более высокое значение стадии заболевания печени по MELD. Около 70 % потерь трансплантата в течение первого года являются ранними, вторичными по отношению к ПНФТ и тромбозу сосудов. После 1 года более 50 % случаев обусловлены хроническим отторжением и рецидивирующим гепатитом или рецидивом первичного заболевания [6, 13].

По данным ряда исследований, в настоящее время ретрансплантации по поводу острого и хронического отторжения проводятся реже, уменьшается и количество по поводу ишемических осложнений и рецидива заболевания, однако частота первично нефункционирующего трансплантата (ПНФТ) осталась примерно на том же уровне [5, 9]. Показатели тромбоза печёночной артерии (ТПА), по данным Kashyap и соавт., снизились за 17 лет с 8,1 % до 3,7 %, однако Pfizmann и коллеги [5] сообщили, что в их популяции частота ретрансплантации в связи с ТПА возросла.

Возможно, это связано с использованием более маргинальных доноров печени и выполнением трансплантации более тяжёлым пациентам. Также наблюдается регресс попыток лечения раннего ТПА с ожидаемым развитием билиарных осложнений в сторону ранней ретрансплантации.

Рецидив вируса гепатита С (ВГС) в нескольких исследованиях показал значительное влияние на худшие исходы и является одной из распространённых причин ретрансплантации. В отличие от ВГС, алкогольная болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит редко требуют повторной трансплантации.

Показания

Ранняя ретрансплантация. Наиболее частыми причинами ранней потери трансплантата (в течение 7–30 дней после первичной трансплантации), требующей повторной трансплантации, являются тромбоз печёночной артерии и первично нефункционирующий трансплантат [5, 6]. И то, и другое может быть катастрофическим событием, о чём свидетельствует подход Объединенной сети по обмену органами (UNOS) по присвоению таким пациентам статуса 1А. Сообщается, что ПНФТ служит показанием для повторной трансплантации в 30 % случаев [5, 7]. Причина часто является многофакторной и включает донорский и реципиентский компонент. В целом, частота развития ПНФТ составляет от 3 до 5 % у реципиентов аллотрансплантатов целых органов и почти в три раза выше при использовании трансплантатов живых доноров и разделённых (split) трансплантатов от трупных доноров. Маленький размер сосудов у детей также способствует повышенному риску развития ТПА, при этом ранние сообщения показывают, что заболеваемость ТПА снижается по мере того, как артериальный анастомоз перемещается проксимальнее (печёночная артерия – 24 %, чревный ствол – 11 %, аорта – 6 %) [19].

Поздняя ретрансплантация. Рецидив заболевания и хроническое отторжение являются основными показаниями к поздней ретрансплантации. Многие годы подавляющее большинство повторных трансплантаций, выполняемых по поводу рецидива заболевания, приходилось на пациентов с гепатитом С [6]. Успехи противовирусной терапии в настоящее время привели к существенному снижению частоты данного показания. Алкогольная болезнь печени (АБП) остаётся одной из наиболее распространённых причин печёночной недостаточности, приводящей к трансплантации. Исследования показывают, что реципиенты АБП употребляют алкоголь после трансплантации в тех же количествах, что и реципиенты без АБП. Но при этом рецидивизирующий алкоголизм приводит всего к 4 % случаев отторжения трансплантата [41]. Аутоиммунный гепатит (АИГ) составляет всего 5–6 % всех трансплантаций печени и рецидивизирует у 15–40 % реципиентов [44, 45]. У одной трети пациентов, перенёвших трансплантацию по поводу хронического АИГ, наблюдается рецидив заболевания, при этом 50 % пациентов нуждаются в повторной трансплантации среди тех, у кого наблюдается рецидив [46]. Переход на более совершенную стратегию медикаментозной иммуносупрессии позволит снизить количество таких пациентов. Наконец, ТПА также может быть показанием к поздней ретрансплантации, когда нарушение артериального кровоснабжения не является достаточно серьёзным, чтобы вызвать недостаточность гепатоцитов, но приводит к стриктурам и холангиопатиям жёлчных про-

токов, которые гораздо более чувствительны к ишемическому повреждению. Достижения в области эндоскопической и чрескожной билиарной интервенции для лечения ишемической холангиопатии в настоящее время могут помочь отсрочить или полностью избежать необходимости ретрансплантации. Тем не менее, остаются пациенты, у которых развивается вторичный билиарный цирроз или которые переживают повторяющиеся эпизоды опасного для жизни билиарного сепсиса, несмотря на эндоскопическое или чрескожное вмешательство, и, таким образом, прогрессируют, требуя повторной трансплантации.

Хирургическая тактика

Сложность реципиентской гепатэктомии в условиях ретрансплантации значительно варьирует, в основном в зависимости от интервала между первичной и последующими трансплантациями. Точное время между началом работы донорской и реципиентной командами имеет важное значение не только для минимизации периода холодной ишемии, но и чтобы обеспечить достаточное время для того, что часто может быть обширной фазой гепатэктомии. Техника диссекции требует модификации. Сначала разделяют спайки печени с передней брюшной стенкой и диафрагмой, выявляют надпечёночную полую вену. Повреждение печёночной артерии или воротной вены, окружённой рубцом, может привести к массивному кровотечению или нарушению сосудистой реконструкции нового имплантата. При удалении старого трансплантата при подготовке к двусторонней имплантации важно сохранить у реципиента предыдущий надпечёночный анастомоз полую вену, чтобы обеспечить достаточную длину для нового анастомоза. Если длина недостаточна или необходим экстренный контроль нерассечённой НПВ, диафрагма над ней может быть оперативно открыта и на интраперикардальный участок НПВ наложен зажим. Правая, средняя и левая печёночные вены вскрываются в общую полость, и накладываются угловые швы. Анастомоз выполняется с помощью скользящих полипропиленовых швов, чтобы обеспечить идеальное приближение к интиму. Новая линия шва должна включать в себя, по крайней мере, часть первоначальной полую манжеты, чтобы предотвратить кровотечение в области анастомоза. Подпечёночная полая вена также должна быть разделена близко к печени, оставив старый анастомоз нетронутым. В случаях, когда первичная трансплантация была выполнена с использованием классической техники, эта техника иногда может облегчить ретрансплантацию, поскольку пространство между печенью и печёночной полую оболочкой интактно и пригодно для диссекции. После мобилизации печени с сохранением полую вены поперёк исхода печёночных вен накладывают большой зажим Сатинского. Удаляемую печень иссекают и соединяют отверстия правой, средней и левой печёночных вен предыдущего трансплантата в единое русло, а анастомоз проводят в надпечёночную полую вену нового трансплантата. Кавальная реконструкция также имеет свои технические особенности. Оставить короткий сегмент воротной вены предыдущего трансплантата на анастомозе может быть удобно, чтобы обеспечить

дополнительную длину, если это необходимо. Рубцово изменённая или окружённая спайками воротная вена не будет адекватно натягиваться, приводя к прорезыванию нитей в анастомозе. В отличие от вен, печёночная артерия трансплантата никогда не используется повторно. Поскольку одним из наиболее распространённых показаний к ретрансплантации является ТПА, в качестве источника артериального притока может потребоваться доступ к супра- или инфраренальной аорте. Несмотря на то, что донорский чревный ствол и связанная с ним Каррелевская площадка часто имеют достаточную длину, чтобы достичь наджелудочной части аорты, она вряд ли будет достаточно длинной, чтобы достичь инфраренальной аорты. Поэтому сохранение донорских подвздошных сосудов для сосудистых трансплантатов особенно важно в случаях ретрансплантации. Во время операции следует соблюдать осторожность, чтобы избежать чрезмерного растяжения подвздошных артерий, которое может привести к диссекции интимы, приводящей к тромбозу. Жизнеспособность реципиентского общего желчного протока должна быть тщательно оценена перед выполнением реконструкции желчевыводящих путей. Ни один из желчных протоков предыдущего трансплантата не должен быть повторно использован в новом анастомозе. Когда качество реципиентного желчного протока сомнительно, рекомендуется холедохоеюностомии по Ру, хотя некоторые авторы выступают за холедоходуоденостомию. Если протоки слишком короткие, а анастомоз не может быть построен без натяжения, необходима холедохоеюностомия по Ру. Если при предыдущей трансплантации использовалась петля по Ру, её слепой конец, включая место предыдущего анастомоза, должен быть резецирован и закрыт, а новый анастомоз должен быть выполнен в другой точке петли.

Повторные ретрансплантации

Необходимость в ретрансплантации может привести и к ещё одной ретрансплантации, причём в некоторых работах сообщается о более чем 5 трансплантациях у отдельных пациентов. Большинство исследований указывают на печальные исходы при повторных ретрансплантациях [1, 2, 7, 10, 18–20, 36, 56]. В серии UCLA с 1984 по 1996 г. ни один пациент, перенёсший 3 трансплантации, не дожил до 1 года после операции [7], а серия UCLA с 1981 по 2001 г. подтвердила прогрессирующее ухудшение исходов при многократных трансплантациях [10]. В другом исследовании было показано, что из 2437 трансплантаций за 25 лет 1-, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость при 193 повторных трансплантациях составила 66 %, 61 %, 57 % и 47 % соответственно, по сравнению со второй. Выживаемость при повторной трансплантации у 23 пациентов составила 45 %, 40 %, 40 % и 25 % соответственно. Из 6 пациентов, которым была проведена третья ретрансплантация, 1-летняя выживаемость составила 24 %. Из 39 пациентов, перенёсших третью ретрансплантацию, по данным Акринга и соавторов [20], у 32 было 3 операции, у пяти – 4 операции и у двух – 5 операций. Восемью из них потребовалось 4 операции в связи с хроническим отторжением с 50 % периоперационной смертностью, а одному

пациенту потребовалось 5 трансплантатов в связи с синдромом Бадда-Киари. Исследование Мемео и коллег [19] показало, что 90-дневная послеоперационная летальность при повторной ретрансплантации может быть предсказана по необходимости вазопрессорной поддержки, предоперационному сепсису, ПНФ, увеличению балла по шкале MELD, срочности ретрансплантации, уровню креатинина и МНО [19]. В отдельном обзоре, описывающем 5596 трансплантаций печени из регистра Eurotransplant, частота повторных трансплантаций составила 7 %, а наибольший разрыв в выживаемости – в результатах между первой и второй трансплантацией печени, но ненамного хуже при третьей или четвертой трансплантации [56]. В другом европейском исследовании, включившем 108 ретрансплантаций, у 9 пациентов потребовалось 3 трансплантации и у 1 пациента – 4 операции [18], а в исследовании UNOS, проведённом Уоо и коллегами [22] с 1988 по 2001 год, было выполнено 4189 трансплантаций, 10,6 % из которых потребовалась третья ретрансплантация. Причины многократной ретрансплантации были такими же, как и при повторной трансплантации, включая ПНФ, ТПА, хроническое отторжение и фульмитантную печеночную недостаточность.

Результаты после ретрансплантации

Для того, чтобы определить кандидатов, которые с наибольшей вероятностью получают благоприятный исход от ретрансплантации, было проведено множество исследований. Согласно последним работам Научного реестра реципиентов трансплантации (SRTR), 1-летняя выживаемость пациентов после ретрансплантации составляет от 71 до 77 % [50–53], что значительно ниже, чем 90 % 1-летней выживаемости после первичной трансплантации [1]. Исследования, проведённые в одном учреждении с более длительным наблюдением, оценивают 5-летнюю выживаемость пациентов от 47 до 62 % после второй трансплантации [3, 7, 54–56] и 36 % – после трёх трансплантаций печени. У небольшого числа реципиентов, перенёсших четыре трансплантации, выживаемость в течение 1 года составила 31 % [3]. Аналогичная разница исходов после ретрансплантации, по сравнению с первичной трансплантацией, наблюдалась и в предыдущем десятилетии [2, 5, 7, 57–61]. Наилучшие результаты ретрансплантации в литературе получены в Германии, где 70 % пациентов были живы через 1 год после ретрансплантации печени и 67 % – через 5 лет [62].

Сроки ретрансплантации

Одним из самых сильных предикторов выживаемости пациента и трансплантата является время ретрансплантации [7, 60, 63]. Пациенты, перенёсшие ретрансплантацию менее чем через 8 дней или более чем через 30 дней после первоначальной трансплантации, чувствовали себя лучше, чем те, кто проходил ретрансплантацию в период между 8 и 30 днями после первой [7, 54, 64]. Показатель выживаемости в течение 1 года для этих пациентов в серии UCLA составил 64 % для группы, повторно пересаженной более чем через 30 дней после первой трансплантации, 58 % для тех, кто был повторно пересажен менее

чем через 8 дней после, и 42 % для тех, кто был повторно пересажен через 8–30 дней [7]. Несмотря на то, что пациенты, которым проводится повторная трансплантация более чем через 30 дней после первичной трансплантации, являются пациентами с хронической дисфункцией трансплантата, пациенты в возрасте от 8 до 30 лет имеют острую несостоятельность трансплантата, и повторная трансплантация была отложена. В других исследованиях различие в сроках проводится в более общем плане, как срочная, так и плановая ретрансплантация. В этих исследованиях изучаемая группа, часто соответствующая тем, кто был повторно оперирован через много месяцев после первичной трансплантации, имела кривые выживаемости, неотличимые от таковых в группе первичной трансплантации. Для оценки реципиентских факторов в Калифорнском университете в Лос-Анджелесе был проведён многофакторный анализ на когорте пациентов для определения независимых прогностических факторов риска низкой выживаемости пациентов после ретрансплантации. Предоперационная потребность в аппарате искусственной вентиляции лёгких, возраст старше 18 лет, уровень креатинина в сыворотке крови до операции выше 1,6 мг/дл и уровень общего билирубина в сыворотке крови выше 13 мг/дл были прогностическими показателями плохого исхода [7]. В исследовании Медицинского центра Маунт Синай также рассматривались предикторы смертности у пациентов, перенёсших ретрансплантацию. Было обнаружено, что в возрасте реципиента старше 50 лет уровень креатинина перед операцией выше более 2 мг/дл, а применение интраоперационных препаратов крови оказывало существенное влияние на выживаемость у пациентов, нуждающихся в поздней ретрансплантации более чем через 6 месяцев после первичной трансплантации [66]. Более поздние исследования также показывают, что высокий показатель MELD, длительность нахождения на искусственной вентиляции лёгких, почечная недостаточность и состояние отделения интенсивной терапии являются плохими прогностическими факторами после ретрансплантации. Донорские факторы также имеют значение: возраст донора от 45 до 55 лет и донорство после сердечной смерти негативно влияют на выживаемость пациентов [54, 62, 71]. Время холодовой ишемии органа более 12 часов также предполагает неблагоприятный исход.

Критическая нехватка донорских органов и связанное с этим увеличение периодов ожидания перед трансплантацией побудили многих не только исследовать предоперационные факторы, предсказывающие неблагоприятный исход, но и определить математическую модель, которая адекватно рассчитывает выживаемость после операции. На основе анализа данных Калифорнского университета в Лос-Анджелесе была создана математическая модель, основанная на пяти неинвазивных и легкодоступных клинических параметрах. Сложное уравнение регрессии Кокса было упрощено до так называемой «системы классификации рисков Калифорнского университета в Лос-Анджелесе». Эта система группирует пациентов на пять классов на основе 5-балльной системы оценки. Один балл начисляется за каждый из следующих параметров: возраст старше 18 лет, время ишемии органа

холодом более 12 часов, потребность в предоперационной искусственной вентиляции лёгких, уровень общего билирубина более 13 мг/дл и уровень креатинина более 1,6 мг/дл. Пациенты, получившие 4 или 5 баллов, имели 1-летнюю выживаемость примерно 27 %. Выживаемость пациентов, набравших менее 4 баллов, была ниже 67 %. При ретроспективном применении к трём другим базам данных (Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, Медицинский центр Университета Бэйлора и реестр UNOS) эта система классификации выявляла пациентов с высоким риском и низкой выживаемостью. Используя этот тип модели в процессе отбора, теоретически можно было бы улучшить выживаемость после ретрансплантации, а также эффективность использования органов [72].

Причины смерти

Развитие сепсиса и полиорганной недостаточности является причиной большинства смертей у пациентов, перенёсших ретрансплантацию в течение первых 4 недель после трансплантации. Частота смерти от сепсиса в серии UCLA была значительно выше у повторно трансплантированных пациентов, чем у тех, кто получил свой первый трансплантат (60,7 % против 29 %) [7]. Среди тех пациентов, основной причиной смерти которых был сепсис, у 50 % были грибковые инфекции [7]. Общая частота сепсиса может отражать более высокую кумулятивную дозу иммуносупрессии у пациентов, перенёсших повторную трансплантацию, в то время как склонность к грибковым инфекциям усугубляется частой необходимостью лечения пациентов, ожидающих ретрансплантации, по поводу последующих бактериальных инфекций. Более эффективные стратегии антимикробной профилактики у пациентов, подвергающихся ретрансплантации, также могут улучшить исходы [7, 65]. Не такие частые причины смерти у пациентов, перенёсших повторную трансплантацию, включают технические проблемы, такие как тромбоз артериальной и воротной вен, инсульты и внутричерепное кровоизлияние, рецидивирующая холангиокарцинома, интраоперационная смертность и несостоятельность трансплантата [58, 73].

Обсуждение

Ретрансплантация остаётся единственной альтернативой для пациентов с фатальными осложнениями трансплантации печени. Наиболее частыми причинами потери трансплантата печени являются ПНФТ, ТПА, рецидивирующие исходные заболевания и хроническое отторжение. Ведущим показателем к ретрансплантации у детей является хронический аутоиммунный тиреоидит. Годичная выживаемость после ретрансплантации составляет примерно 75 %. Снижение затрат на ретрансплантацию органов и экономическая эффективность процедуры являются спорными вопросами. По этой причине разрабатываются математические модели, основанные на ключевых прогностических факторах.

Математическое моделирование выявило несколько значимых факторов реципиентов и доноров, влияющих на исходы повторной трансплантации. Наиболее важными

факторами реципиента, по-видимому, являются зависимость от аппарата искусственной вентиляции лёгких, почечная дисфункция, возраст реципиента и уровень билирубина перед операцией. Со стороны донора ключевыми факторами являются возраст и время холодовой ишемии. Интервалы между трансплантациями меньше 1 недели или более 30 дней связаны с лучшей выживаемостью, чем у

тех, кто подвергается повторной трансплантации в промежуточный период. Несмотря на этические и экономические соображения, ретрансплантация является единственным вариантом для пациентов, перенёсших неудовлетворительную трансплантацию. Решение о ретрансплантации должно приниматься с некоторой осмотрительностью, с полной мультидисциплинарной оценкой в многопрофильных центрах трансплантации.

Литература [References]

- 1 SRTR Annual Report 2009. Available at: http://www.srtr.org/annual_Reports/default.aspx. Accessed October 22, 2014.
- 2 Azoulay D, Linhares M, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002;236:713-721.
- 3 Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single center experience. *Ann Surg.* 2005 June;241(6):905-918.
- 4 Organ Procurement and Transplantation Network. <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>. Accessed July 13, 2012.
- 5 Kashyap R, Jain A, Reyes J, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33:1486-1487.
- 6 Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, et al. Liver retransplantation in adults: a single centre, 25-year experience. *HPB.* 2010;12(3):217-224.
- 7 Markmann J, Markowitz J, Yersiz H, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226:408-420.
- 8 Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4 Pt 1):829-838.
- 9 Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807-813.
- 10 Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without Adversely Impacting Posttransplant Survival. *Ann Surg.* 2006 September;244(3):439-450.
- 11 Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model for end stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007;83(5):588-592.
- 12 Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl.* 2004;10(12):1468-1475.
- 13 Biggins S, Beldecos A, Rabkin J, Rosen H. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl.* 2002;8:313-322.
- 14 Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(4):746-757.
- 15 Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2569-2579.
- 16 Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg.* 2009 May;208(5):896-903.
- 17 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-790.
- 18 Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg.* 2005 Sep;242(3):314-323.
- 19 Stevens LH, Emond JC, Piper JB, et al. Hepatic artery thrombosis in infants. A comparison of whole livers, reduced-size grafts, and grafts from living-related donors. *Transplantation.* 1992 Feb;53(2):396-399.
- 20 Shakleton C, Goss J, Swenson K, et al. The impact of micro-surgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia. *Am J Surg.* 1997;173:431-435.
- 21 Stange B, Glanemann M, Nuessler N, et al. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:612-620.
- 22 Ackermann O, Branchereau S, Franchi-Abella S, et al. The long-term outcome of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children: role of urgent revascularization. *Am J Transplant.* 2012;12(6):1496-1503.
- 23 Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3039-3042.
- 24 Reference deleted during page review.
- 25 Verna EC, Brown Jr RS. Hepatitis C and liver transplantation: enhancing outcomes and should patients be retransplanted. *Clin Liver Dis.* 2008 Aug;12(3):637-659.
- 26 Rosen H. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl.* 2000;6:S41-S46.
- 27 Ghobrial R. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002;8:S38-S43.
- 28 Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9:228-235.
- 29 Ghobrial R, Farmer D, Baquerizo A, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg.* 1999;229:824-833.
- 30 Ghobrial R, Colquhoun S, Rosen H, et al. Retransplantation for recurrent hepatitis C following tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc.* 1998;30:1740-1741.
- 31 Rosen H, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation.* 1998;66:1612-1616.
- 32 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
- 33 Fontana RJ, Hughes EA, Appelman H, et al. A case report of successful peginterferon, ribavirin, and daclatasvir therapy for recurrent cholestatic hepatitis C following liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1053-1059.
- 34 Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: Results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl.* 2006;12(9):1381-1389.

- 35 Eason JD, Freeman Jr RB, Rohrer RJ, et al. Should liver transplantation be performed for patients with hepatitis B? *Transplantation*. 1994 Jun 15;57(11):1588-1593.
- 36 Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1373-1383.
- 37 Viral Hepatitis Surveillance – United States, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2010Surveillance/Commentary.htm>
- 38 Brock GN, Mostajabi F, Ferguson N, et al. Prophylaxis against de novo hepatitis B for liver transplantation utilizing hep B core (+) donors: does hepatitis B immunoglobulin provide a survival advantage? *Transpl Int*. 2011 Jun;24(6):570-581.
- 39 Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2011 Jul;17(7):751-759.
- 40 Bravata D, Olkin I, Barnato A, et al. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: A systematic review. *Liver Transpl*. 2001;7:191-203.
- 41 Burra P, Mioni D, Cecchetto A, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol*. 2001;34(5): 716-722.
- 42 Pageaux G, Michel J, Coste V, et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut*. 1999;45:421-426.
- 43 Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant*. 2010;10(1):138-148.
- 44 Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1254-1261.
- 45 Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002 Jun;8(6):519-526.
- 46 Reich D, Fiel I, Guarrera J, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2000;32:693-700.
- 47 Trouillot TE, Shrestha R, Kam I, et al. Successful withdrawal of prednisone after adult liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:375-380.
- 48 Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985 Feb;17(1):264-271.
- 49 Maguire D, Hart R, Heaton N, Rela M. A complication of infrarenal arterial conduit following orthotopic liver transplant. *HPB (Oxford)*. 2001;3(4):275-277.
- 50 Reese PP, Yeh H, Thomasson AM, et al. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(2):309-317.
- 51 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transpl*. 2010;10(Part 2): 1003-1019.
- 52 Akpinar E, Selvaggi G, Levi D, et al. Liver transplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation*. 2009; 88(7):884-890.
- 53 Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of hepatitis C infection. *Am J Transpl*. 2008;8:404-411.
- 54 Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients. *Ann Surg*. 2011;254(3):444-449.
- 55 Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson BK, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB*. 2010;12:217-224.
- 56 Yao FY, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology*. 2004;39(1):230-238.
- 57 Lerut J, Laterre P, Roggen F, et al. Adult hepatic retransplantation. UCLA experience. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999;62:261-266.
- 58 Kumar N, Wall W, Grant D, et al. Liver retransplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:541-542.
- 59 Meneu Diaz J, Vicente E, Moreno Gonzalez E, et al. Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantations between 1986 and 1997. *Transplant Proc*. 2002;34:306.
- 60 Doyle H, Morelli F, McMichael J, et al. Hepatic retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation*. 1996;61:1499-1505.
- 61 Shaw B, Gordon R, Iwatsuki S. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985;17:264.
- 62 Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single-center experience. *Ann Surg*. 2005 June;241(6):905-918.
- 63 Powelson J, Cosimi A, Lewis W, et al. Hepatic retransplantation in New England – a regional experience and survival model. *Transplantation*. 1993;55:802-806.
- 64 Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*. 2006;81(7):1016-1021.
- 65 De Carlis L, Slim A, Giacomoni A, et al. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc*. 2001;33:1411-1413.
- 66 Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al. Retransplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality. *Liver Transpl*. 2000;6:174-179.
- 67 Watt KDS, Lyden ER, McCashland. Poor survival after liver retransplantation: Is hepatitis C to blame? *Liver Transpl*. 2003; 9(10):1019-1024.
- 68 Andes A, Gerstel E, Combescure C, et al. A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation*. 2012;93(7):717-722.
- 69 Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, et al. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(4):434-440.
- 70 Yoo HY, Maheshwar A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl*. 2003;9(9):897-904.
- 71 Perry DK, Willingham DL, Sibulesky L, et al. Should donation after cardiac death liver grafts be used for retransplantation. *Ann Hepatol*. 2011;10(4):482-485.
- 72 Markmann J, Gornbein J, Markowitz J, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation*. 1999;67:422-430.
- 73 Wong T, Devlin J, Rolando N, et al. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation*. 1997; 61:878-881.
- 74 Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Польсалов В.Н., Майстренко Д.Н., Руткин И.О. и др. Ретрансплантация печени: опыт российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;13(4):43-47. [Granov D.A., Borovik V.V., Zherebtsov F.K., Polysalov V.N., Maistrenko D.N., Rutkin I.O. et al. Liver retransplantation: the experience of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies (RSCRT). *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;13(4):43-47. (In Russ)].
- 75 Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., & Верещагин А.С. Печеночная недостаточность после операций на печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;19(3):27-32. [Khubutia M.Sh., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., & Vereshchagin A.S. Liver failure after liver surgery. *Annals of Surgical Hepatology*. 2014;19(3):27-32. (In Russ)].
- 76 Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Минов А.Ф., Катин М.Л., Коротков С.В., Ефимов Д.Ю. и др. Ретрансплантация у пациентов с ишемической холангиопатией трансплантата печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(S):84-84. [Shcherba A.E., Dziazkko A.M., Aminov A.F., Katin M.L., Korotkov S.V., Efimov D.Yu. et al. Retransplantation in patients with ischemic liver transplant cholangiopathy. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(S):84-84. (In Russ)].

Авторская справка**Ахмедов Амир Русланович**

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0001-6604-0927
Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Новрузбеков Мурад Сафтарович

Д-р мед. наук, профессор, научный руководитель центра трансплантации печени; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов; профессор кафедры хирургических болезней.
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад автора: руководство подготовкой обзора, подготовка текста.

Гуляев Владимир Алексеевич

Д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник центра трансплантации печени, врач-хирург.
ORCID 0000-0001-8650-0855
Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Олисов Олег Даниелович

Д-р мед. наук, старший научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-0691-5581
Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Луцык Константин Николаевич

Д-р мед. наук, врач-хирург, заведующий отделением трансплантации печени.
ORCID 0000-0003-2305-4055
Вклад автора: разработка концепции работы, подготовка текста.

Магомедов Кубай Магомедович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-5057-6628
Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Казымов Бахтияр Исметович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени, ассистент кафедры хирургических болезней
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Алекберов Кямран Файгович

Врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени.
ORCID 0000-0002-2264-7038
Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Аносова Екатерина Юрьевна

Врач-клинический ординатор центра трансплантации печени
ORCID 0000-0002-0241-1298
Вклад автора: анализ данных литературы, подготовка текста работы.

Яремин Борис Иванович

Канд. мед. наук, врач-хирург, научный сотрудник центра трансплантации печени; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов; заведующий кафедрой хирургических болезней.
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад автора: руководство подготовкой обзора, подготовка текста.

Author's reference**Amir R. Akhmedov**

Surgeon, researcher at the Liver transplantation Center.
ORCID 0000-0001-6604-0927
Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Murad S. Novruzbekov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Liver Transplantation Center; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs; Professor of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0002-6362-7914
Author's contribution: guidance in the preparation of the review, preparation of the text.

Vladimir A. Gulyaev

Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the Liver Transplantation Center, surgeon.
ORCID 0000-0001-8650-0855
Author's contribution: development of the concept of the work, preparation of the text.

Oleg D. Olisov

Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Liver Transplantation Center.
ORCID 0000-0002-0691-5581
Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Konstantin N. Lutsyk

Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Head of the Liver Transplantation Department.
ORCID 0000-0003-2305-4055
Author's contribution: the development of the concept of the work, the preparation of the text.

Kubay M. Magomedov

Surgeon, researcher at the liver transplantation center.
ORCID 0000-0002-5057-6628
Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Bakhtiyar I. Kazymov

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center, Assistant of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0001-5723-4818
Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Kyamran F. Alekberov

Surgeon, researcher at the Liver Transplantation Center.
ORCID 0000-0002-2264-7038
Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Ekaterina Yu. Anosova

Clinical resident of the liver transplantation Center.
ORCID 0000-0002-0241-1298
Author's contribution: analysis of literature data, preparation of the text of the work.

Boris I. Yaremin

Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Researcher at the Liver Transplantation Center; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Surgical Diseases.
ORCID 0000-0001-5889-8675
Author's contribution: guidance in the preparation of the review, preparation of the text.