

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И.
Шумакова» Министерства Здравоохранения Российской
Федерации

ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ. ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ



Попова О.А.
г. Курган
2025 г.

ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ

МОЛНИЕНОСНЫЙ ГЕПАТИТ, ГЕПАТОДИСТРОФИЯ, ГЕПАТАРГИЯ И ТОКСИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ

- это крайне тяжелая форма гепатита (острое воспаление и некроз гепатоцитов), протекающий с острой печеночно-клеточной недостаточностью, печеночной энцефалопатией, интоксикацией, болями в эпигастрии и справа в подреберье, диспепсией, желтушностью и не связанной с предшествующими хроническими заболеваниями печени (8 недель перед манифестацией клиники гепатита).
- Характерная особенность фульминантного, или злокачественного, гепатита — быстрое развитие печеночной комы в течение **7-14 дней** после появления первых симптомов.
- При более медленном нарастании симптоматики и возникновении печеночной комы на 3-8 неделях патологического процесса говорят о субфульминантном течении.
- Высокая летальность (до 60%) и преимущественно молодой возраст больных обуславливают актуальность данной патологии.



ПРИЧИНЫ

- **Инфекционные заболевания.** У 30-80% пациентов болезнь осложняет течение вирусных гепатитов. Чаще это комбинация вирусов В и D, реже — при поражении вирусами D, Е и А. Развитие фульминантной формы патологии возможно при цитомегаловирусной и герпетической инфекции, риккетсиозах и других инфекционных болезнях.
- **Токсические воздействия.** В 30-50% случаев острая воспалительная дистрофия печени спровоцирована приемом химических реагентов и медикаментов. Наиболее гепатотоксичны соединения фосфора, спирты и галогенаты. Из фармпрепаратов особую опасность представляют тетрациклины, ингибиторы МАО и НПВС. У 5% больных критическое разрушение гепатоцитов наступает при отравлении ядами, в том числе грибами.
- **Ишемические и гипоксические процессы.** Деструкция печени в 5% случаев наблюдается при окклюзии печеночной артерии и воротной вены, других неотложных состояниях (инфаркте миокарда, сепсисе, инфекционно-токсическом шоке). Разрушение печеночных клеток вследствие ишемии наблюдается при застойной сердечной недостаточности и выпотном перикардите.
- **Обменные расстройства.** В 5-10% причина дисметаболические нарушения.
- Молниеносным вариантом гепатита является острая жировая дистрофия печени у беременных. Синдроме Рея, болезни Вильсона-Коновалова. Факторами риска считаются галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия.



ПАТОГЕНЕЗ

- Критическое повреждение гепатоцитов - нарушение дезинтоксикационной функции печени.
- Гиперергический иммунный ответ ускоряет апоптоз печеночных клеток, происходит некроз паренхимы. Разрушение лизосомальных и митохондриальных мембран, клеточной оболочки усиливает воспаление за счет выделения активных энзимов и провоспалительных цитокинов.
- Наблюдается торможение регенераторных процессов.
- Значительное уменьшение объема активной печеночной паренхимы вызывает нарушение практически всех видов обмена,
- Накопление нейротоксичных азотистых соединений, вызывает отек и дисфункцию астроглии, изменяет чувствительность постсинаптических рецепторов и проницаемость гематоэнцефалического барьера. Повреждение головного мозга проявляется печеночной энцефалопатией.
- Нарастает коагулопатия, метаболические нарушения, системная гипотензия и острая почечная недостаточность.



КЛИНИКА

- Клиническая картина отличается быстрым ухудшением состояния пациентов. Характерный симптом фульминантного гепатита — умеренные боли в эпигастрии, правом подреберье, болезненность при пальпации в области печени.
- Желтуха, геморрагический синдром
- Симптомы интоксикации (повышение температуры тела более 39° С, значительное учащение пульса, падение артериального давления).
- Диспепсические расстройства: тошнота и рвота, не связанные с приемом пищи, нарушение моторной функции кишечника (чередование диареи и запоров).
- Печеночный (сладковатый) запах изо рта.
- Вовлечение в процесс головного мозга (бессонница, эмоциональная лабильность, периодические подергивания отдельных групп мышц, быстро нарастающим нарушением сознания и ухудшением психического статуса).



ДИАГНОСТИКА

- **Биохимический анализ крови.**

синдром цитолиза — повышение АЛТ и АСТ в 3 и более раза, резкое повышение уровня общего билирубина за счет обеих фракций. Увеличение мочевины и креатинина указывает на присоединение почечной недостаточности.

- **Серологические реакции**, для обнаружения в крови антител или антигенов к вирусам гепатитов В и D. Для фульминантного варианта характерно быстрое (в течение 6-10 дней) исчезновение HBsAg и появление антител к HBs.
- **УЗИ печени** (уменьшение размеров органа, чередование участков гиперэхогенности и гипоэхогенности). По возможности проводится фиброэластометрия.
- Коагулограмма и белокосинтезирующая функция печени (удлинение тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена ниже 2 г/л, повышение МНО, гипопротейнемия, гипоальбуминемия)
- ОАК: высокий лейкоцитоз, повышение СОЭ, возможны признаки гипохромной анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина).
- Биопсия печени с морфологическим исследованием (**При нормальных показателях свертывания крови**)
- Оценка неврологического статуса рекомендовано выполнение ЭЭГ (увеличение амплитуды и расширение зубцов, появление медленных волн).



ЛЕЧЕНИЕ

1. Своевременное начало адекватной интенсивной терапии – основное условие для повышения шансов на выживание пациента. Больного срочно переводят в реанимационное отделение для проведения комплексного этиопатогенетического лечения и поддержания основных жизненных функций.
2. При известных причинах фульминантного гепатита назначается противовирусная терапия (интерфероны, нуклеозиды), вводятся антитоксические сыворотки, купируется основное неотложное состояние.
3. Активная дезинтоксикация, направленная на снижение уровня аммиака и уменьшение его эффектов:
 - **Лактулоза** per os и per rectum. Высокие сифонные клизмы. Удаляет азотистый субстрат из кишечника из слепой кишки, аммиак.
 - **Орнитин** - трансформация аммиака в менее токсичные глутамин и мочевины печени, уменьшает выраженность мозговой симптоматики и улучшить прогноз молниеносного гепатита.
 - **Антибактериальная терапия.** Аминогликозиды **только per os!!**, полусинтетические пенициллины и нитроимидазолы. (элиминация бактериальной флоры, продуцирующую уреазу и ряд других ферментов, превращающих метионин в токсичные меркаптаны).
 - **Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.** (Для фульминантного поражения печени характерно повышение уровня бензодиазепинов и гиперстимуляция ГАМК-рецепторов.) улучшение основных церебральных функций пациента.
 - **Аминокислоты с разветвленной цепью.** (с валином, лейцином и изолейцином- **«Инфезол»**, **«Аминоплазмаль»**. **«АМИНОСОЛ»** предотвращает поступление в ЦНС ложных нейромедиаторов. В результате улучшается обмен в головном мозге, уменьшается катаболизм белков в печени и мускулатуре.
 - **Гепатопротекторы** Для стабилизации мембран, повышения устойчивости гепатоцитов к вредным воздействиям, усиления регенерации применяют растительные и синтетические гепатопротекторы. Дезинтоксикационную и гепатотропную терапию дополняют

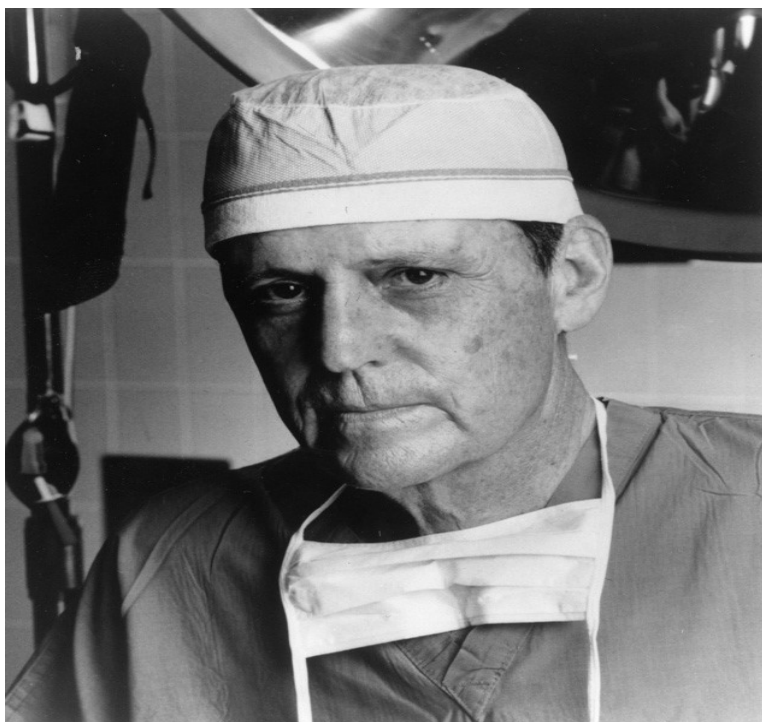


ЛЕЧЕНИЕ

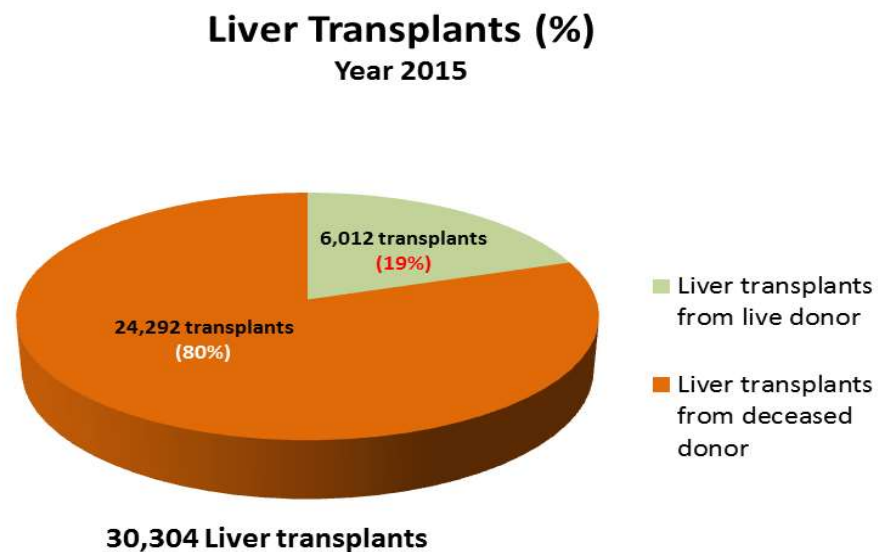
1. Своевременное начало адекватной интенсивной терапии – основное условие для повышения шансов на выживание пациента. Больного срочно переводят в реанимационное отделение для проведения комплексного этиопатогенетического лечения и поддержания основных жизненных функций.
2. При известных причинах фульминантного гепатита назначается противовирусная терапия (интерфероны, нуклеозиды), вводятся антитоксические сыворотки, купируется основное неотложное состояние.
3. Активная дезинтоксикация, направленная на снижение уровня аммиака и уменьшение его эффектов:
 - **Лактулоза** per os и per rectum до очищения кишечника и далее до достижения стула 1-2р сут. Высокие сифонные клизмы.
 - **Орнитин** (20 г в сутки (предварительно разводят в 500 мл инфузионного раствора, максимальная скорость инфузии - 5 г в час или 40 капель в минуту); возможно повышение дозы до 40 г в сутки. При стабилизации состояния per os 1-2 пак* 4р \день)
 - **Антибактериальная терапия.** Аминогликозиды **только per os!!**, полусинтетические пенициллины и нитроимидазолы. **Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.** (Для фульминантного поражения печени характерно повышение уровня бензодиазепинов и гиперстимуляция ГАМК-рецепторов.) Диазепамы
 - **Аминокислоты с разветвленной цепью.** (с валином, лейцином и изолейцином- **«Инфезол»**, **«Аминоплазмаль»**. **«Аминосол»**).
 - **Гепатопротекторы (Адеметионин по 400мг* 2р\сут в\в струино или капельно.**
 - инфузиями кристаллоидных и коллоидных растворов, нормализующих водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс.
4. По показаниям назначают препараты для поддержания давления и улучшения тканевой перфузии.
5. Трансплантация печени.



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ



Томас Е. Старлз – 1963 г.



* 56 domino liver transplants (0.18%)



**14 февраля 1990 г. - первая ортотопическая
трансплантация печени в СССР
(РНЦХ РАМН)**

А.К.Ерамишанцев

С.В.Готье

А.Г.Шерцингер

А.В.Пугаев

В.М.Лебезев

О.Г.Скипенко

**Больная Б., 37 лет,
первичный билиарный
цирроз**



Б.А.Константинов

**27 февраля 1990 г. - первая ортотопическая
трансплантация печени в НИИ трансплантологии**

В.И.Шумаков

Я.Г.Мойсюк

**Больная М., 39 лет,
гемангиоэндотелиома
печени**



**25 июня 1998 г. - первая ортотопическая
трансплантация печени в Санкт-Петербурге
(ЦНИРРИ)**

В.-J.Ericzon
Д.А.Гранов

Больная Я., 53 г., нерезектабельная
гамартома печени



А.М.Гранов

**18 сентября 2000 г. - первая ортотопическая
трансплантация печени в НИИ им. Склифосовского**

А.В.Чжао
К.Р.Джаграев
В.А.Гуляев

Больной М., 21 г.,
цирроз печени вирусной
этиологии



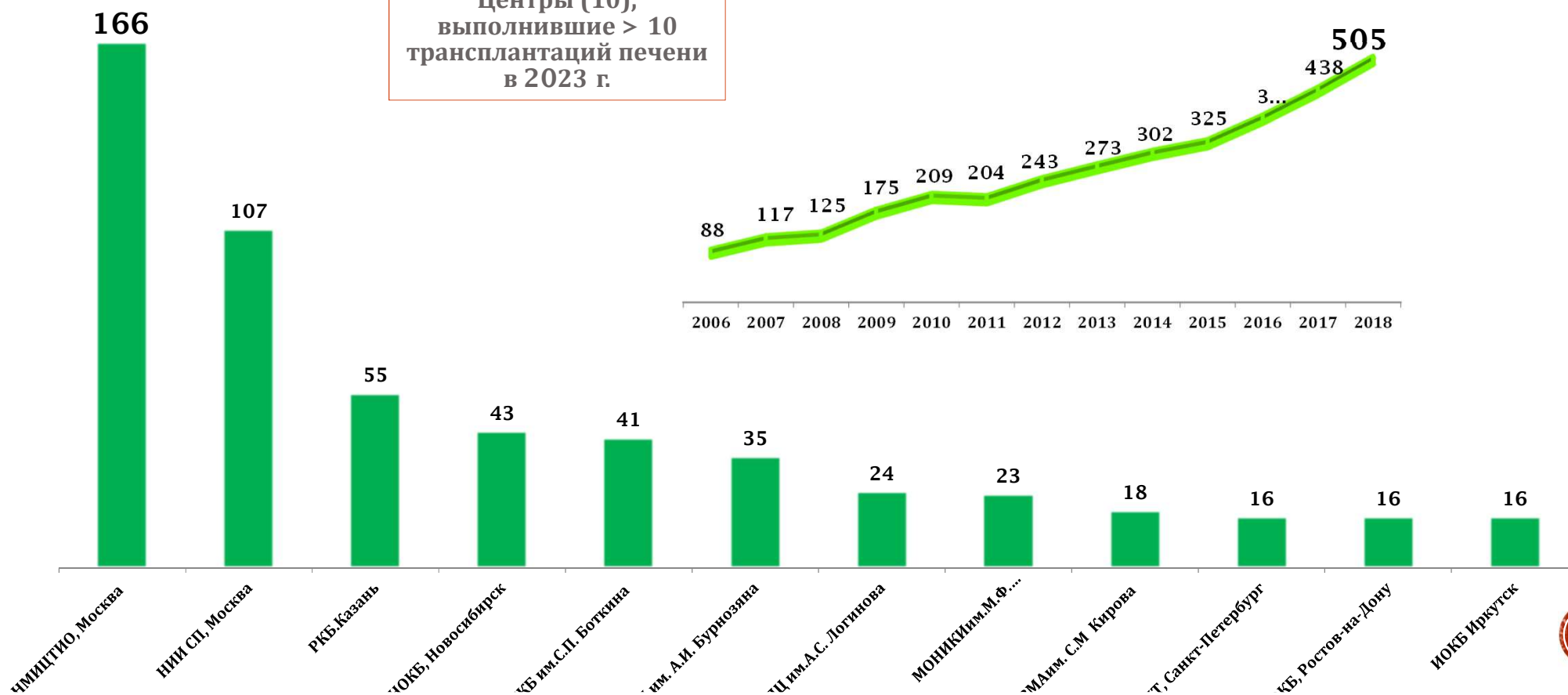
А.С.Ермолов



Трансплантация печени в РФ

В 2022 году в РФ функционировали **46 центров трансплантации почки**, и **31 центр трансплантации печени**, трансплантация сердца **16**, трансплантация ПЖЖ **3**, трансплантация легких **в 4**, в 37 субъектах РФ. Число пациентов в листе ожидания составляет **1700-1800 реципиентов**. За 2022 г. Выполнено **659 пересадок печени**, из них более **129 детям**, от посмертного донора-**501**.. Под постоянным медицинским наблюдением находится **2400-2500 пациентов** с трансплантированной печенью.

Центры (10),
выполнившие > 10
трансплантаций печени
в 2023 г.



ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

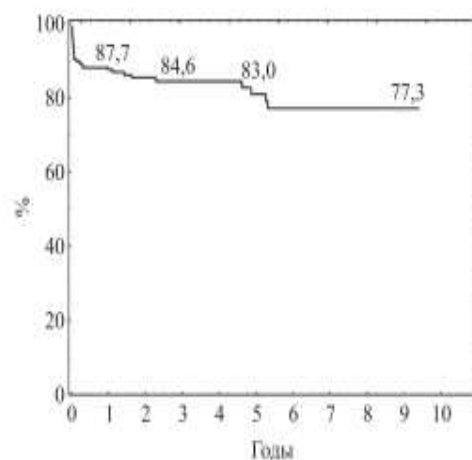


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов

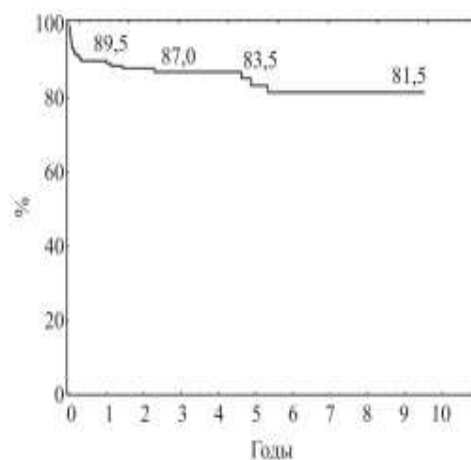


Рис. 8. Выживаемость реципиентов

Факторы, влияющие на отдаленную выживаемость:

- Рецидив основного заболевания
 - Гепатоцеллюлярная карцинома
 - Вирусные гепатиты
 - Аутоиммунные заболевания
- Инфекции
- Злокачественные образования de novo



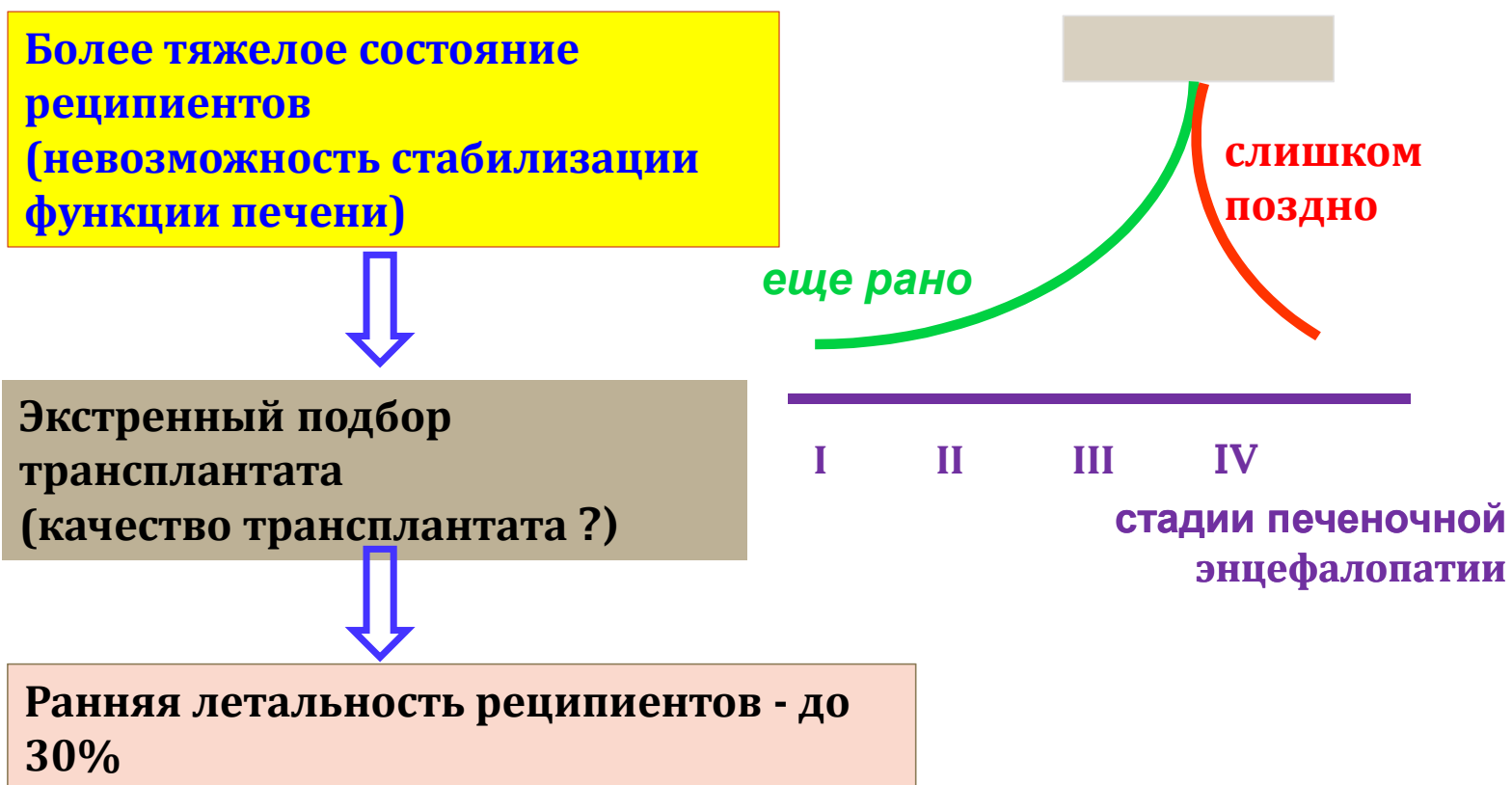
ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ-1

Острая печеночная недостаточность:

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



Трансплантация печени при острой печеночной недостаточности



ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ-2

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

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



ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ-3

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита:

заболевания, клинически проявляющиеся тяжелым поражением печени:

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

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

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



ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ-4

Очаговые образования печени:

- **злокачественные:** гепатоцеллюлярная карцинома; гепатобластома и др.
- **доброкачественные:** гепатоцеллюлярная аденома; инфантильная гемангиоэндотелиома; цистаденома и др.
- **паразитарные** (альвеококкоз).



Трансплантация печени при опухолях

Трансплантация печени целесообразна

- гепатоцеллюлярная карцинома ?
- гепатоцеллюлярная аденома
- инфантильная гемангиоэндотелиома
- гепатобластома

Нерезектабельные опухоли печени

- холангиокарцинома
- метастатические
- саркома

Трансплантация печени нецелесообразна



ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ-5

Ретрансплантации печени:

- **первичное отсутствие функции трансплантата;**
- **тромбоз артерии трансплантата;**
- **некупирующийся криз острого клеточного или гуморального отторжения;**
- **хроническое отторжение;**
- **декомпенсированный цирроз трансплантата в исходе рецидива основного заболевания (вирусного/аутоиммунного).**



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Абсолютные противопоказания:

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

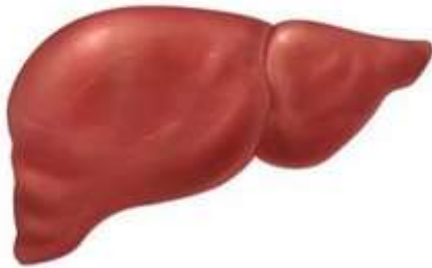
Относительные противопоказания:

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- распространенный тромбоз воротной вены;
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ – НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ПОКАЗАНИЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ЗДОРОВАЯ ПЕЧЕНЬ



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ



ПОРТАЛЬНАЯ ТРИАДА ПЕЧЕНИ

ПОРТАЛЬНАЯ ТРИАДА ПРИ ЦИРРОЗЕ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ - 1

- Шкала Чайлд-Туркотт-Пью (Child-Turcotte-Pugh) – 1964, 1972 гг

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
асцит	отсутствует	мягкий, легко поддается лечению	напряжённый, плохо контролируемый
общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8-3,5	<2,8
печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I-II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	степень III-IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
протромбиновый индекс (ПТИ), %	>60	40-60	<40
или	или	или	или
протромбиновое время (ПТВ), с	1-4	4-6	>6
или	или	или	или
международное нормализованное отношение (МНО)	<1,70	1,71-2,20	>2,20

Класс по СТР	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
A	5-6	100	85
B	7-9	81	57
C	10-15	45	35



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ - 2

- MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 2002 г
- $MELD = 11.2 \times \ln(MHO) + 9.57 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3.78 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6.43$

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



**Орган от посмертного донора –
идеальное решение вопроса**

Однако...

**Эффективные доноры печени – 65,5% эффективных доноров в
состоянии смерти мозга**

«Стандартные» доноры –

24%

21,2%

0

Первичная дисфункция
Первично
нефункционирующий
трансплантат

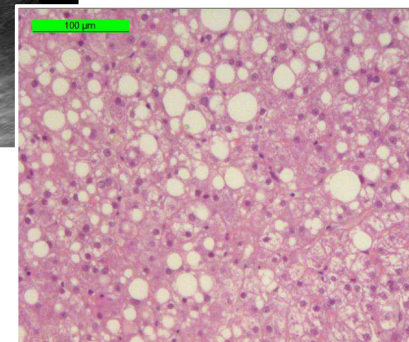
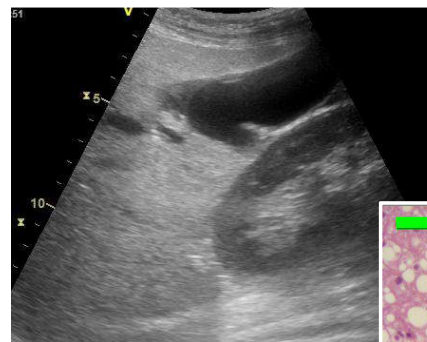
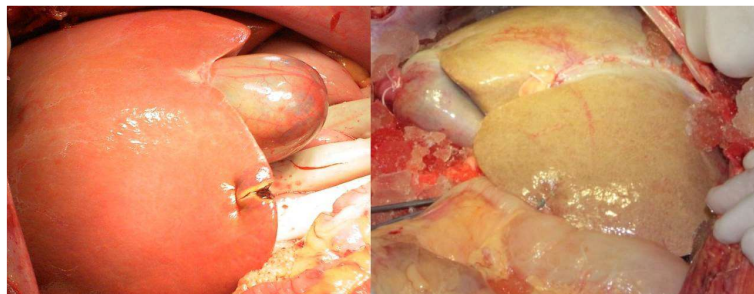
Доноры с расширенными
критериями – **76%**

40,6%

8,5%

Абсолютные критерии отказа:

- неуправляемая гипотензия
- гипернатриемия (> 180 ммоль/л)
- признаки выраженного стеатоза



ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РФ

(ПОПЫТКИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ)

- Трансплантация от посмертного донора (смерть мозга)

Сплит- трансплантация

- ПД/ЛД
- РПД/ЛЛС

- Трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора
 - Левый латеральный сектор (масса тела реципиента до 15 кг)
 - Левая доля (масса тела реципиента до 35 кг)
 - Правая доля (масса тела реципиента более 35 кг)



РОДСТВЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – ЗА И ПРОТИВ

+

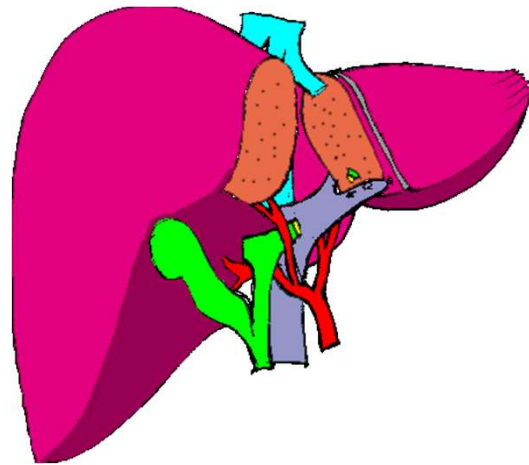
- **Плановость операции**
- **Возможность подготовки реципиента**
- **Возможность подготовки донора (кондиционирование)**
- **Генетическое сходство донора и реципиента**
- **Отсутствие длительного ожидания в листе**

-

- **Дефицит массы трансплантата (резекция не более 60%)**
- **Невозможность изъятия фрагмента НПВ**
- **Генетическое сходство донора и реципиента**

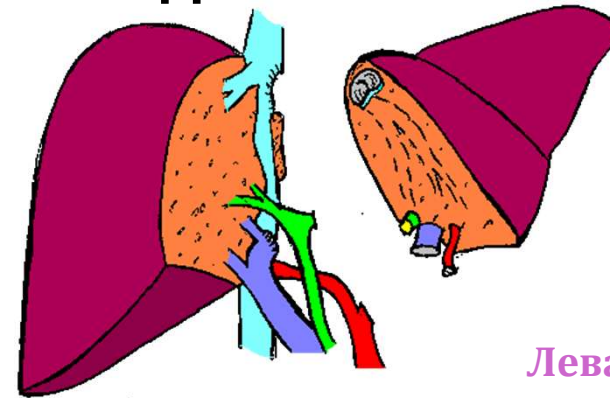


Прижизненное донорство фрагментов печени

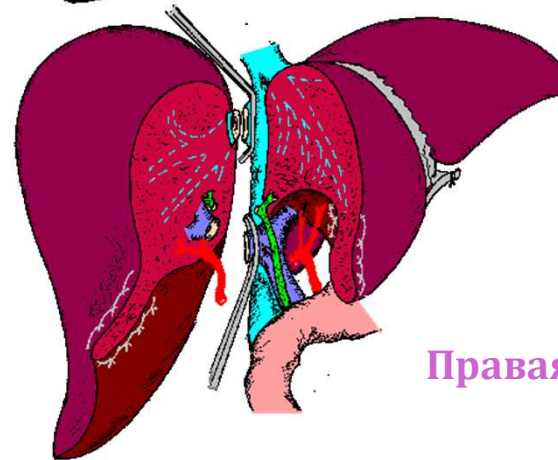


Левый латеральный
сектор

Масса тела реципиента <
15 кг



Левая доля



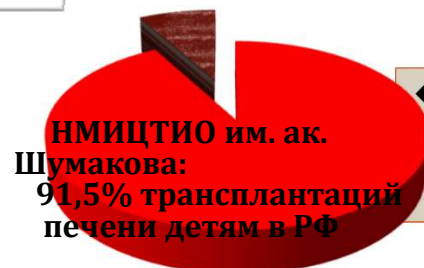
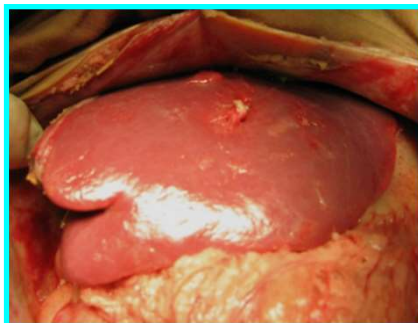
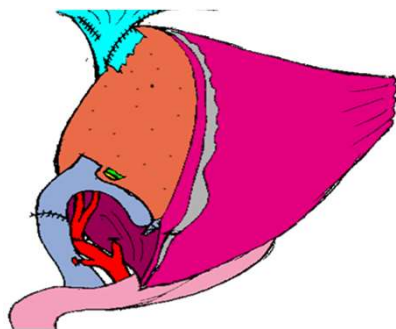
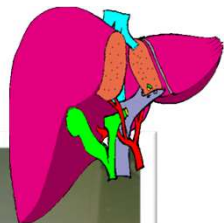
Правая доля

Масса тела реципиента >
15 кг



**20 марта 1997 г. - первая родственная
трансплантация левого латерального
сектора печени (РНЦХ РАМН)**

**Юлия К., 3 г, 11 кг.
Болезнь Кароли**



◆ наибольшее число педиатрических
трансплантаций печени (2016 – 82, 2017
– 97) в год среди центров Европы и
США

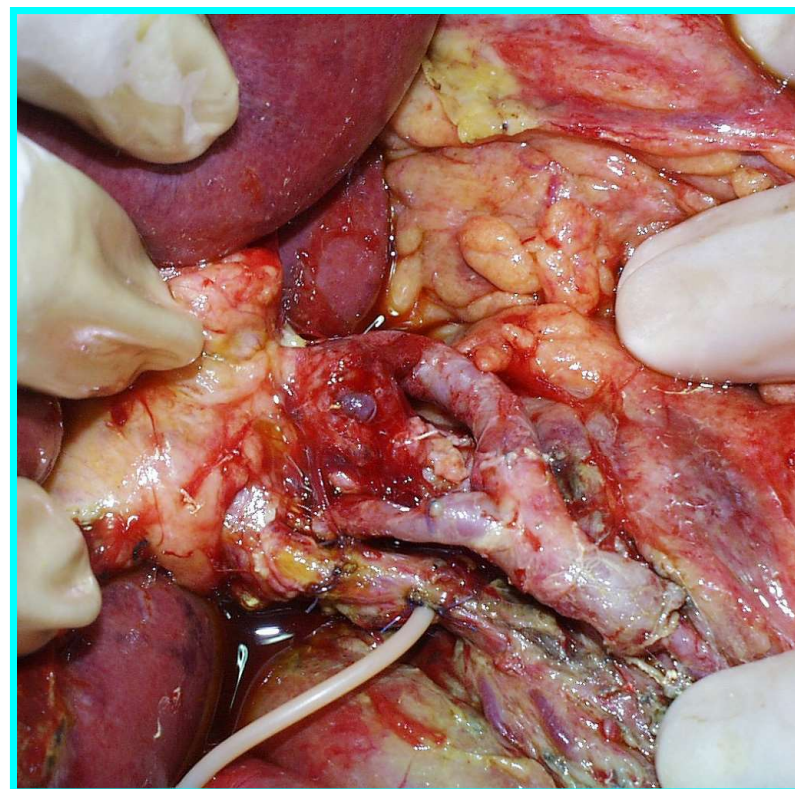
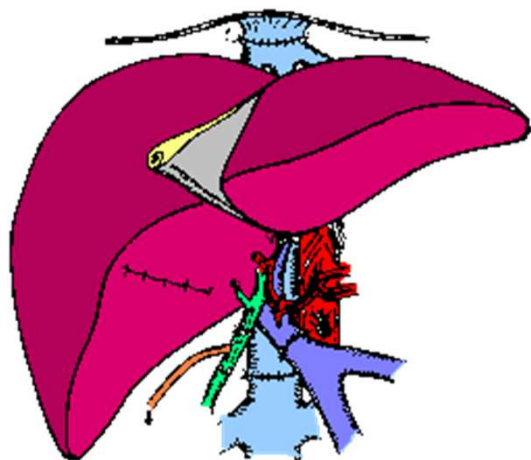


Концепция родственной трансплантации органов

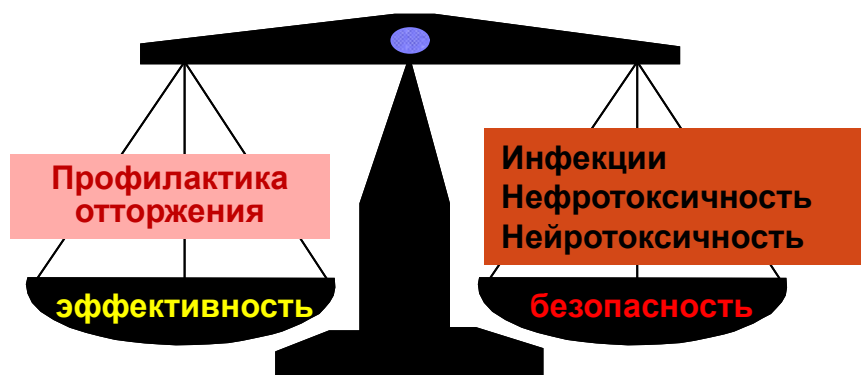




Ор토평ическая трансплантация целой печени



ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ



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



АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ПОСЛЕ ОТП – 1 раз в 3 мес

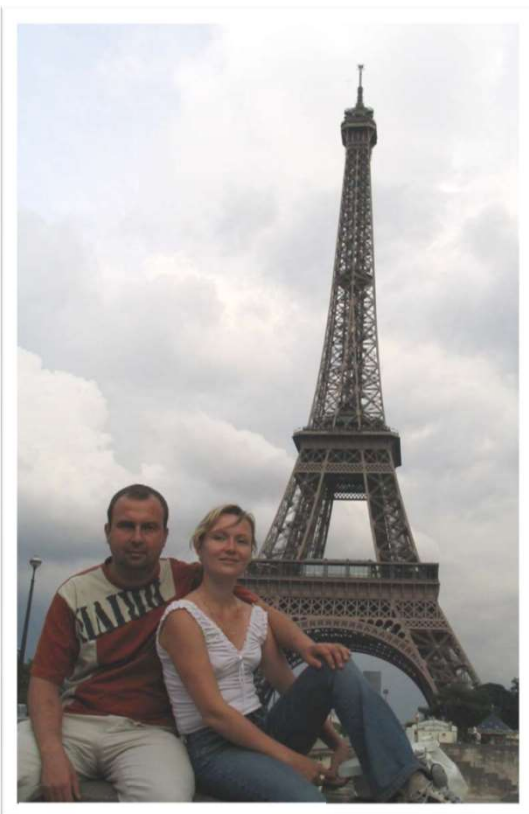
- Общий анализ крови + лейкоцитарная формула
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, мочевая кислота, холестерин)
- Липидный спектр* - при терапии эверолимусом
- Коагулограмма (ПТИ, фибриноген, МНО)
- Альфа-фетопро́теин* - у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в анамнезе
- Концентрация такролимуса/циклоспори́на/эверолимуса
- ДНК ЦМВ
- HBsAg, anti-HCV
- УЗИ органов брюшной полости+доплерометрия

ОБЩЕПОПУЛЯЦИОННОЕ – 1 раз в 12 мес

- Рентген органов грудной клетки
- Туберкулинодиагностика
- Маммография
- PAP-тест
- PSA



Качество жизни реципиентов



**27 лет после
трансплантации
печени**



**23,5 года после
трансплантации
печени**



**16 лет после
трансплантации
печени**



**рождение детей после
трансплантации печени**



