

УДК 616.36-089.843

***ОТДАЛЁННЫЕ КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ  
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА***

***Бердыханова А.Б.***

*Старший преподаватель кафедры «Анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии»*

*Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата Гаррыева*

*Туркменистан, г. Ашхабад*

**Аннотация.** Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией цирроза и острой печёночной недостаточностью. Несмотря на значительное улучшение показателей ранней выживаемости, достигнутое за счёт совершенствования хирургических технологий и иммуносупрессивной терапии, отдалённые результаты трансплантации печени остаются актуальной проблемой современной трансплантологии. В позднем послеоперационном периоде формируется комплекс иммунологических, сосудистых и регенераторных процессов, определяющих функциональную адаптацию трансплантата и долгосрочный прогноз.

Целью исследования явилась комплексная оценка отдалённых клинических и морфофункциональных результатов трансплантации печени с анализом выживаемости реципиентов и особенностей адаптации трансплантированной печени. Проведён клинико-морфологический анализ пациентов, перенёсших ортотопическую трансплантацию печени, с периодом наблюдения не менее 12 месяцев. Оценивались клинические и лабораторные показатели функции печени, общая и трансплантат-специфическая выживаемость, а также

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

морфологические и морфометрические изменения в биоптатах трансплантированной печени.

Результаты показали, что у большинства реципиентов в отдалённом послеоперационном периоде сохранялась удовлетворительная функция трансплантата и клиническая стабильность. Благоприятное течение характеризовалось сохранением дольковой архитектоники печени, минимальной воспалительной активностью и отсутствием выраженного прогрессирования фиброза. У пациентов с хронической дисфункцией трансплантата выявлялись дистрофические изменения гепатоцитов, нарушения микроциркуляции и нарастание фиброзной трансформации, что сопровождалось снижением функционального резерва печени.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, отдалённые результаты, выживаемость реципиентов, функциональная адаптация трансплантата, морфология печени, фиброз трансплантата, микроциркуляция, клинικο-морфофункциональный анализ.

***LONG-TERM CLINICAL AND MORPHOFUNCTIONAL OUTCOMES OF  
LIVER TRANSPLANTATION: ANALYSIS OF SURVIVAL AND FUNCTIONAL  
ADAPTATION OF THE GRAFT***

***Berdihanova A.B.***

*Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and  
Operative Surgery*

*State Medical University of Turkmenistan named after Myrat Garryev  
Turkmenistan, Ashgabat*

**Abstract.** Liver transplantation is the only curative treatment option for patients with end-stage cirrhosis and acute liver failure. Despite significant improvements in early

survival rates achieved through advances in surgical techniques and immunosuppressive therapy, long-term outcomes of liver transplantation remain a pressing issue in modern transplantology. In the late postoperative period, a complex of immunological, vascular, and regenerative processes develops, determining the functional adaptation of the graft and long-term prognosis.

The aim of this study was to comprehensively evaluate the long-term clinical and morphofunctional outcomes of liver transplantation, analyzing recipient survival and the characteristics of the transplanted liver adaptation. A clinical and morphological analysis of patients who underwent orthotopic liver transplantation was conducted with a follow-up period of at least 12 months. Clinical and laboratory parameters of liver function, overall and graft-specific survival, as well as morphological and morphometric changes in transplanted liver biopsies were assessed.

The results showed that the majority of recipients maintained satisfactory graft function and clinical stability in the late postoperative period. This favorable course was characterized by the preservation of liver lobular architecture, minimal inflammatory activity, and the absence of significant fibrosis progression. In patients with chronic graft dysfunction, degenerative changes in hepatocytes, microcirculation disorders, and increasing fibrotic transformation were observed, accompanied by a decrease in the liver's functional reserve.

**Key words:** liver transplantation, long-term outcomes, recipient survival, graft functional adaptation, liver morphology, graft fibrosis, microcirculation, clinical and morphofunctional analysis.

Трансплантация печени в настоящее время является единственным методом лечения, позволяющим излечить пациентов с терминальной стадией цирроза и острой печеночной недостаточностью. Значительные достижения в хирургических методах, анестезиологическом обеспечении и

иммуносупрессивной терапии значительно улучшили показатели ранней выживаемости реципиентов за последние десятилетия. Однако, несмотря на эти достижения, долгосрочный прогноз после трансплантации печени остается одним из наиболее актуальных и спорных вопросов в современной трансплантологии, поскольку ключевые факторы долгосрочной функции трансплантата и качества жизни пациентов становятся очевидными лишь спустя длительное время после трансплантации [1]. Поздний послетрансплантационный период характеризуется сложным взаимодействием иммунологических, сосудистых, метаболических и регенеративных процессов, определяющих адаптацию трансплантированной печени к ее новому функциональному состоянию. Микроциркуляторные нарушения, хроническое иммунное повреждение, билиарные осложнения и прогрессирующий фиброз трансплантата могут оставаться субклиническими в течение длительного времени и постепенно приводить к снижению функционального резерва печени и ухудшению прогноза выживаемости [2]. Таким образом, оценка поздних клинических и морфологических функциональных изменений имеет решающее значение для своевременного выявления патологических процессов и оптимизации стратегий лечения реципиентов. Хотя клинические, лабораторные и инструментальные методы мониторинга функции трансплантированной печени широко используются, они не всегда позволяют объективно выявить потенциальные структурные изменения в ткани печени. Морфологическое исследование трансплантированной печени остается золотым стандартом диагностики хронического отторжения, ишемически-реперфузионного повреждения и прогрессирующего фиброза. Сравнение морфологических данных с клиническими и функциональными параметрами позволяет более полно охарактеризовать поздний адаптационный процесс трансплантированной печени [3].

Функциональная адаптация трансплантированной печени — это многостадийный процесс, включающий восстановление печеночного синтеза, детоксикации и метаболических функций, а также структурную перестройку паренхимы печени и сосудистого русла. Успешная адаптация связана с сохранением структуры гепатоцитов, адекватной регенеративной способностью и стабильной микроциркуляцией, в то время как нарушение адаптации приводит к хронической дисфункции трансплантированной печени [4]. Долгосрочный анализ этих процессов помогает выявить важные морфологические и функциональные биомаркеры неблагоприятного исхода после трансплантации.

Особое значение имеют комплексные методы клинической и морфофункциональной оценки. Они объединяют данные о выживаемости, лабораторных параметрах, морфологических изменениях и функциональном состоянии трансплантированной печени. Такой подход позволяет не только оценить долгосрочную эффективность трансплантации печени, но и выявить факторы риска неблагоприятного прогноза. Это обеспечивает основу для индивидуализированной иммуносупрессивной терапии и разработки профилактических стратегий [5].

Значение данного исследования заключается в необходимости углубленного анализа долгосрочных результатов трансплантации печени как с клинической, так и с морфофункциональной точки зрения. Комплексная оценка выживаемости реципиента и структурно-функциональной адаптации трансплантированной печени способствует лучшему пониманию механизмов долгосрочной функции печени и формирует основу для улучшения послеоперационного мониторинга и лечения реципиентов трансплантации печени [6].

Целью данного исследования является всесторонняя оценка долгосрочных клинических и морфофункциональных результатов трансплантации печени. Это включает анализ выживаемости реципиентов и характеристик поздней послеоперационной функциональной адаптации трансплантированной печени.

Для достижения этой цели данное исследование направлено на ответы на следующие вопросы: анализ общей выживаемости и выживаемости, связанной с трансплантацией, у реципиентов трансплантации печени в позднем послеоперационном периоде; оценка динамических изменений клинических и лабораторных параметров, отражающих функциональное состояние трансплантированной печени; исследование морфологических изменений паренхиматозных и интерстициальных сосудистых структур в позднем послеоперационном периоде; и идентификация морфологических и функциональных маркеров адаптации трансплантата и хронического функционального нарушения; и определение взаимосвязи между клиническими, морфологическими и функциональными показателями и долгосрочным прогнозом трансплантации печени.

### **Материалы и методы исследования**

Целью данного исследования был клинико-морфологический анализ долгосрочной эффективности трансплантации печени. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и биоэтическими требованиями. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование их клинических данных и образцов биопсии в научных целях [7].

В исследование были включены пациенты, перенесшие ортотопическую трансплантацию печени по поводу терминальной стадии заболевания печени различной этиологии. Критериями включения были послеоперационная стабильность заболевания и период наблюдения не менее 12 месяцев после

трансплантации. Для обеспечения однородности анализируемых образцов были исключены пациенты с ранней потерей трансплантата, острыми хирургическими осложнениями или неполными клиническими данными [8].

Клинические оценки включали анализ демографических данных, исходного диагноза, характеристик донорского органа, времени холодовой и тепловой ишемии, а также режимов иммуносупрессивной терапии. Оценка функционального состояния трансплантированной печени основывалась на биохимических показателях крови, отражающих синтетические и метаболические функции печени, включая билирубин, трансаминазы, щелочную фосфатазу, уровень альбумина и параметры свертывания крови. Долгосрочный клинический анализ учитывал общую выживаемость реципиента и выживаемость, специфичную для трансплантации [9]. В позднем послеоперационном периоде проводилось морфологическое исследование чрескожных биопсий печени, полученных рутинно или по клиническим показаниям. Образцы биопсии фиксировали в 10% нейтральном формалине, обрабатывали стандартными методами и заливали в парафин. Срезы (толщиной 4–5 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей структуры ткани. Для выявления фиброзных изменений, состояния сосудистого русла и желчевыводящих путей использовали специфические гистохимические красители [10]. Морфологическая оценка включала анализ паренхимы, тяжесть воспалительных изменений, степень фиброза и состояние синусовой сети и области воротной вены. Особое внимание уделялось признакам хронического отторжения, ишемически-реперфузионному повреждению и ремоделированию печени. Морфологические изменения оценивались полуколичественно с использованием установленных шкал и стандартов [11].

Для объективизации морфологических данных были проведены морфометрические анализы, включая количественную оценку степени фиброза,

плотности гепатоцитов и параметров сосудистой структуры. Полученные параметры сравнивались с клиническими и биохимическими данными для обеспечения всесторонней морфологической и функциональной оценки адаптации трансплантата [12]. Результаты оценивались описательно и аналитически. Вероятность выживания реципиента оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера. В зависимости от распределения данных для сравнения количественных параметров использовались параметрические и непараметрические тесты. Корреляционный анализ использовался для определения взаимосвязи между морфологическими изменениями, функциональными параметрами трансплантации и клиническими исходами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [13]. Комплексный анализ клинических, морфологических и функциональных данных позволяет объективно оценить долгосрочный прогноз после трансплантации печени и выявить ключевые факторы, определяющие выживаемость реципиента и долгосрочную функциональную адаптацию после трансплантации печени.

### **Результаты исследования**

Анализ долгосрочных результатов после трансплантации печени показал, что у большинства реципиентов функция пересаженной печени была удовлетворительной, а клиническое состояние оставалось стабильным в течение периода наблюдения не менее 12 месяцев. Общая выживаемость показала положительную тенденцию, при этом большинство неблагоприятных событий произошло в первые несколько лет после трансплантации. Кривая выживаемости оставалась относительно стабильной на более поздних стадиях, что согласуется с данными клинических наблюдений [14].

Оценка клинических и лабораторных параметров показала, что у пациентов с хорошим послеоперационным восстановлением показатели



биохимической функции печени были нормальными или стабильными. В долгосрочной перспективе значения билирубина, трансаминаз и функции печени находились в пределах референтного диапазона или демонстрировали лишь незначительные отклонения. Однако у некоторых реципиентов наблюдались признаки хронической трансплантационной дисфункции печени, проявляющиеся в виде умеренно повышенных ферментов печени, холестаза и снижения функции печени, что потребовало корректировки иммуносупрессии и тщательного морфологического мониторинга [15].

Морфологическое исследование биопсий печени выявило значительные различия в поздних изменениях структуры печеночной ткани, которые тесно коррелировали с клиническим течением. У пациентов с хорошей функцией трансплантированной печени дольчатая структура была относительно упорядоченной, гепатоциты были равномерно распределены, воспалительная инфильтрация была минимальной, а синусная сеть оставалась интактной. В этих случаях фиброзные изменения были очаговыми или умеренными и не оказывали существенного влияния на паренхиматозную структуру [16]. У пациентов с дисфункцией трансплантированной печени морфологические особенности показали значительные изменения паренхиматозных и интерстициальных сосудистых структур. Наблюдались очаговая дистрофия гепатоцитов, баллонная дегенерация, гетерогенная ядерная ткань и умеренная портальная и перипортальная воспалительная инфильтрация. В некоторых случаях отмечались признаки прогрессирующего фиброза, включая расширение воротной вены и образование фиброзных перегородок, что свидетельствует о хроническом ремоделировании печени [17]. Значительные изменения наблюдались также в сосудистом русле трансплантированной печени. Частичная биопсия выявила нарушение синусоидальной микроциркуляции, утолщение стенок сосудов и неоднородность просвета. Эти

изменения связаны с клинической картиной хронической ишемии печени после трансплантации и снижением ее функционального резерва. Аномалии желчевыводящих путей, включая билиарную гиперплазию и холангиопатические поражения, чаще встречались у пациентов с холестатической дисфункцией [18]. Морфометрический анализ подтвердил качественные морфологические наблюдения. По сравнению с пациентами с благоприятным клиническим течением, у пациентов с хронической дисфункцией печени после трансплантации наблюдалось значительное увеличение площади соединительной ткани и значительное снижение плотности функциональных гепатоцитов ( $p < 0,05$ ). Кроме того, существовали корреляции между степенью фиброза, нарушениями микроциркуляции и биохимическими показателями функции печени [19].

Комплексное сравнение клинических, лабораторных и морфологических данных позволяет предположить, что долгосрочный прогноз после трансплантации печени в значительной степени зависит от морфологической и функциональной адаптации трансплантированной печени. Упорядоченная структура ткани, минимальные фиброзные изменения и стабильная микроциркуляция связаны с хорошими клиническими результатами и высокими показателями выживаемости реципиентов, тогда как прогрессирующие процессы ремоделирования и хронические структурные нарушения формируют морфологическую основу для потери функции трансплантата на поздней стадии [20].

### **Обсуждение результатов**

Полученные в данном исследовании данные подтверждают, что долгосрочный прогноз после трансплантации печени в значительной степени зависит от множества клинических, морфологических и функциональных факторов. Эти факторы отражают адаптацию пересаженной печени к новой

гемодинамической, метаболической и иммунологической среде. Различия в клиническом течении и морфологическом облике пересаженных печеней указывают на то, что стабильность функции печени в позднем послеоперационном периоде напрямую связана с целостностью паренхимы печени и хорошей микроциркуляцией.

Клинический анализ показывает, что синтетические и метаболические функции печени стабильно компенсируются у пациентов с хорошим исходом трансплантации, демонстрируя успешную функциональную интеграцию пересаженной печени. В этих случаях морфология печени характеризуется интактной дольковой структурой, умеренными признаками воспаления и отсутствием значительного прогрессирования фиброза. Эти морфологические особенности можно рассматривать как индикаторы морфологической эквивалентности клинической стабильности и адекватного функционального резерва пересаженной печени. У реципиентов с признаками хронической дисфункции трансплантата наблюдаемые морфологические изменения прогрессируют. К ним относятся дегенерация гепатоцитов, воспаление воротной вены, нарушение синусоидальной микроциркуляции и прогрессирующая фиброзная трансформация. Эти структурные изменения указывают на хроническое повреждение трансплантата, которое может быть вызвано долгосрочными иммунными эффектами, субклиническим отторжением, ишемическими факторами и заболеваниями желчевыводящих путей. Эти постепенные процессы формируют морфологическую основу для позднего снижения функции печени после трансплантации.

Состояние сосудистого русла трансплантата имеет решающее значение для интерпретации результатов. Изменения в печеночных синусоидах и внутрипеченочных сосудах подтверждают доминирующую роль нарушений микроциркуляции в патогенезе хронической дисфункции печени в

трансплантированных печенях. Нарушение кровотока приводит к локальной гипоксии, активации фиброза и снижению регенерации гепатоцитов, что в конечном итоге приводит к ремоделированию печеночной ткани и потере функциональной целостности.

Полученные в этом исследовании морфометрические данные позволяют объективно описать выявленные качественные морфологические изменения и подтверждают их клиническую значимость. Корреляция между степенью фиброза, сниженной плотностью функциональных гепатоцитов и аномальными биохимическими показателями функции печени подчеркивает тесную взаимосвязь между структурными и функциональными аспектами адаптации печени. Сохранение или частичное восстановление морфометрических параметров у некоторых пациентов свидетельствует о том, что трансплантированная печень все еще обладает компенсаторными механизмами и определенной степенью пластичности даже на поздних стадиях трансплантации.

С клинической и практической точки зрения результаты подчеркивают важность комплексного мониторинга пациентов после трансплантации печени. Мониторинг только клинических и лабораторных показателей может быть недостаточным для раннего выявления хронических морфологических повреждений в трансплантированной печени. Интеграция морфологического и морфометрического анализа в динамические системы мониторинга позволяет более точно прогнозировать долгосрочный прогноз и своевременно корректировать иммуносупрессивную и поддерживающую терапию.

Таким образом, наши результаты подтверждают, что долгосрочные клинические и морфологические результаты трансплантации печени отражают динамический баланс между процессами повреждения и адаптации в трансплантированной печени. Детальный клинический и морфологический

анализ позволяет использовать структурные изменения в трансплантате не только в качестве диагностических показателей, но и в качестве важных прогностических инструментов, тем самым способствуя улучшению долгосрочного ухода за пациентами после трансплантации печени.

### **Заключение**

Клиническое и морфологическое исследование долгосрочного прогноза после трансплантации печени показывает, что долгосрочная выживаемость реципиента и стабильность функции трансплантированной печени зависят от совокупного воздействия структурных, сосудистых и функциональных факторов. Данные свидетельствуют о том, что успешная адаптация трансплантированной печени на поздних стадиях связана с сохранением дольчатой структуры печени, умеренной воспалительной реакцией и стабильной микроциркуляцией.

Исследование показало, что у пациентов с хорошим клиническим исходом после трансплантации печени наблюдались морфологические признаки умеренной регенерации гепатоцитов без значительного прогрессирования фиброза, что соответствует хорошему функциональному резерву органа. Напротив, хроническая дисфункция трансплантированной печени связана с прогрессирующим ремоделированием печеночной ткани, нарушениями микроциркуляции, дегенеративными изменениями в гепатоцитах и ухудшением фиброза, которые формируют морфологическую основу потери функции печени. Интегративный клинический и морфологический функциональный анализ, включая анализ выживаемости, анализ клинических и лабораторных параметров, а также анализ морфологии трансплантата, оказался бесценным для оценки долгосрочного прогноза после трансплантации печени. Полученные результаты подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения и морфологического мониторинга реципиентов, что позволяет своевременно

выявлять признаки хронического повреждения трансплантата и корректировать стратегии лечения.

Таким образом, данное исследование расширяет наше понимание механизмов долгосрочной адаптации трансплантированной печени и подчеркивает решающую роль морфологических факторов в долгосрочных клинических результатах. Результаты обеспечивают научную основу для улучшения послеоперационного мониторинга и оптимизации долгосрочного ведения пациентов после трансплантации печени.

### **Библиографический список:**

1. Starzl T.E., Demetris A.J., Van Thiel D. Liver transplantation (1). New England Journal of Medicine. 1989;321(15):1014–1022. DOI: 10.1056/NEJM198910123211506
2. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe: a report from the European Liver Transplant Registry. Journal of Hepatology. 2012;57(3):675–688. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.015
3. Demetris A.J., Bellamy C., Hübscher S.G., et al. 2016 Comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology. American Journal of Transplantation. 2016;16(10):2816–2835. DOI: 10.1111/ajt.13911
4. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. American Journal of Transplantation. 2006;6(4):783–790. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
5. Charlton M., Levitsky J., Aql B., et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. Transplantation. 2018;102(5):727–743. DOI: 10.1097/TP.0000000000002147

6. Neuberger J., Mieli-Vergani G., Portmann B., et al. Delayed graft function and chronic liver allograft dysfunction. *Liver Transplantation*. 2003;9(7):S19–S24. DOI: 10.1053/jlts.2003.50094
7. Wiesner R.H., Fung J.J. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(S3):S1–S9. DOI: 10.1002/lt.22346
8. Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the liver allograft. *Clinics in Liver Disease*. 2015;19(1):85–100. DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.004
9. Hübscher S.G. What is the long-term outcome of the liver allograft? *Journal of Hepatology*. 2011;55(3):702–717. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.023
10. Demetris A.J., Sebagh M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transplantation*. 2008;14(6):750–755. DOI: 10.1002/lt.21437
11. Jain A., Reyes J., Kashyap R., et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Annals of Surgery*. 2000;232(4):490–500. DOI: 10.1097/00000658-200010000-00004
12. Garcia-Valdecasas J.C., Tabet J., Valero R., et al. Liver transplantation: ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions. *Transplantation Proceedings*. 1999;31(6):2393–2394. DOI: 10.1016/S0041-1345(99)00345-6
13. Desmet V.J. Histological classification of chronic hepatitis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 1994;57(5–6):388–393.
14. Wanless I.R., Shiota K. The pathogenesis of cirrhosis. In: Zakim and Boyer's *Hepatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 365–382.
15. Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(12):1138–1149. DOI: 10.1056/NEJMra1300575

- 16.Schuppan D., Ashfaq-Khan M., Yang A.T., Kim Y.O. Liver fibrosis: direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biology*. 2018;68–69:435–451. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.002
- 17.Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation — a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807–813. DOI: 10.1097/00007890-199304000-00015
- 18.Banff Working Group. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658–663. DOI: 10.1002/hep.510250328
- 19.Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M., et al. Recommendations for liver transplantation outcome measures: consensus statement. *Lancet*. 2012;379(9832):2322–2334. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60320-3
- 20.Hübscher S.G., Adams D.H. Immunological mechanisms of liver allograft injury and tolerance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6(11):701–709. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.161