

О.Г. Котенко, д.м.н., профессор, Д.А. Федоров, А.А. Коршак, И.И. Петрище, А.В. Гусев, А.В. Гриненко, А.О. Попов, М.С. Григорян, Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Опыт трансплантации печени от живого родственного донора у детей в Украине

Одной из актуальных проблем современной гепатологии является лечение врожденных и диффузных заболеваний печени у детей, сопровождающихся печеночной недостаточностью. Сегодня трансплантация печени является единственным радикальным способом лечения этих болезней.

Показанием к трансплантации печени является наличие терминальной стадии заболевания печени независимо от этиологии. К признакам терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП) относятся гипербилирубинемия, коагулопатия, энцефалопатия, синдром портальной гипертензии, асцит [1].

У пациентов грудного и раннего детского возраста выделяют четыре группы заболеваний, которые приводят к развитию ТСЗП. К ним относятся врожденные пороки развития — холестатические заболевания печени, метаболические заболевания с поражением печени, опухоли печени, а также острая печеночная недостаточность различной этиологии [2-5].

Трансплантация печени у детей грудного и младшего детского возраста имеет ряд особенностей сравнительно с трансплантацией у взрослых. Трупные органы от доноров детского возраста встречаются редко, а в некоторых странах их использование запрещено. Это приводит к необходимости использования части печени взрослого донора. В связи с тем что масса тела пациентов с ТСЗП до 3 лет, как правило, не превышает 15 кг, наиболее подходящим по массе и размерам является трансплантат левой латеральной секции печени (ЛЛСП) взрослого. Преимущество трансплантации ЛЛСП от живого донора состоит в сокращении пребывания реципиента в листе ожидания, возможности тщательного обследования донора и исключения риска передачи опасных инфекций, предоперационном изучении функционально-анатомического состояния печени, вследствие чего нивелируется возможность забора некачественной печени, сокращения холодовой ишемии и, как правило, в молодом возрасте донора.

Особенностью трансплантации ЛЛСП также является наличие множества вариантов строения сосудистого русла донора, таких как раздельное впадение печеночных вен сегментов 2-3 печени, короткий ствол левой печеночной вены [3, 5-7]. Диаметр воротной вены реципиента и донора различается примерно в 1,5-2 раза. Это диктует необходимость применения различных способов сосудистой пластики у педиатрических реципиентов ЛЛСП.

Цель настоящего исследования — изучить ранние и отдаленные результаты трансплантации ЛЛСП от живого родственного донора на примере 31 пересадки печени, выполненной 30 пациентам, выявить причины развития послеоперационных осложнений и закономерности течения послеоперационного периода.

Материалы и методы

В настоящее исследование вошли 30 пациентов (14 мальчиков и 16 девочек) в возрасте 6-36 мес, которым выполнена 31 трансплантация ЛЛСП от живого родственного донора за период с 2004 по 2010 год. Средний возраст реципиентов составил $15,4 \pm 12,5$ мес., средний вес $8189,3 \pm 2611$ г. Патологией, приведшей к необходимости трансплантации печени, в 26 случаях была билиарная атрезия, в остальных случаях — криптогенный цирроз печени, синдром Алажиля, гепатобластома и эндотелиома печени. Операция Касаи была в анамнезе у 17 пациентов.

Все участники исследования на момент постановки в лист ожидания относились к классам В и С по Чайлду-Пью.

Согласно законодательству Украины в качестве доноров использовали близких родственников реципиента (имеющих документальное подтверждение родственной связи), добровольно пожелавших донировать часть печени и не имеющих медицинских противопоказаний. Распределение доноров по степени родства с реципиентом представлено в таблице 1.

| Категория | Частота | Процент |
|-----------|---------|---------|
| Мать | 14 | 45,2 |
| Отец | 9 | 29,0 |
| Бабушка | 4 | 12,9 |
| Дядя | 2 | 6,5 |
| Тетя | 1 | 3,2 |
| Дед | 1 | 3,2 |

Средний вес доноров составил $64,4 \pm 10,9$ кг, при этом средний индекс массы тела составил $22,5 \pm 3,6$. Шесть доноров имели избыточную массу тела, один страдал ожирением (ИМТ=32). Ни один донор не имел признаков выраженного стеатоза печени (более 30%) и сочетанной хронической патологии других органов.

Для определения возможности выполнения трансплантации печени донору и реципиенту проводили следующие тесты:

- лабораторные исследования крови (биохимический и общий анализ);
- определение группы крови донора и реципиента, тесты на индивидуальную совместимость — HLA-типирование, cross-match-тест;
- инструментальные исследования (УЗИ брюшной полости, доплер-УЗИ сосудов портальной системы, ЭхоКГ, ЭКГ, фиброгастроуденоскопия, колоноскопия, спиральная компьютерная томография брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, а при необходимости ангиография);
- бактериологические посевы (секрет носоглотки, моча, кал, кровь);
- вирусологические исследования (маркеры вирусных гепатитов В, С и серологические маркеры TORCH-инфекции);
- онкомаркеры (для реципиентов с онкопатологией);
- консультации смежных специалистов (кардиолога, ЛОР-врача, уролога, невропатолога, стоматолога).

Если в ходе обследования у донора выявляли то или иное противопоказание к выполнению резекции печени, то такому донору отказывали и обследовали другого члена семьи.

Наиболее частыми из выявленных противопоказаний к донации были избыточная масса тела донора, нарушение функции печени донора, несовместимость по группе крови с реципиентом, наличие инфекций, передающихся трансмиссивным путем, хронических воспалительных процессов в органах брюшной полости, желудочно-кишечного тракта, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Особое внимание уделяли прецизионному анатомическому исследованию сосудов печени донора с помощью спиральной КТ с внутривенным контрастированием. Типы строения печеночных вен реципиента различали согласно классификации S. Nakamura и T. Tsuzuki. Базируясь на этом, а также на особенностях сосудистой анатомии реципиента, составляли план операции с использованием того или иного метода сосудистой реконструкции.

При успешном завершении обследования пару донор-реципиент включали в лист ожидания трансплантации печени.

Результаты

Оперативное вмешательство донору и реципиенту проводили последовательно, двумя хирургическими бригадами. Вначале на донорском этапе разделяли паренхиму печени донора вдоль границ Sg 2/3 и Sg 1/4. Выделяли левые печеночную вену, печеночную артерию, долевой желчный проток, воротную вену. В ходе выделения последней пересекали портальные притоки к Sg 4 печени, в результате чего у части доноров было отмечено потемнение его паренхимы, связанное с ишемией, что, однако, не повлияло на течение послеоперационного периода. С целью максимального сокращения периода холодовой ишемии сохраняли кровоток в трансплантате до завершения гепатэктомии у реципиента.

Операцию у реципиента начинали с гепатэктомии. Ее производили без использования временного кавапортального шунта. Определенную сложность представляло выделение портальных структур у детей, перенесших операцию Касаи. Также у детей с циррозом печени часто встречались фиброз и стеноз воротной и нижней полой вен, что привело к необходимости использования особых способов сосудистой реконструкции.

Далее пересекали левые портальные и кавальные структуры донора, а трансплантат передавали на этап отмывки. На этом донорский этап трансплантации печени заканчивали.

На следующем этапе производили отмывку и консервацию трансплантата раствором Кустодиол, выполняли сосудистые реконструкции, затем печень взвешивали — средняя масса трансплантата составила $331,8 \pm 74,8$ г. Отношение



О.Г. Котенко

массы трансплантата к массе тела реципиента составило $4,5 \pm 1,3$.

После этого отмытый от донорской крови трансплантат помещали в брюшную полость реципиента и последовательно выполняли сосудистую реконструкцию печеночного, портального и артериального кровотока. Завершали операцию пластикой желчных протоков гепатикоэюностомией на отключенной по Ру петле тонкого кишечника. У двоих реципиентов, оперированных по поводу опухолей печени, выполнили реконструкцию по типу «проток в проток». При зашивании операционной раны из-за массивного объема трансплантата 12 пациентам выполнили пластику передней брюшной стенки.

Средняя продолжительность этапа реципиента составила $11,4 \pm 1,9$ ч. Кровопотеря составила $784,7 \pm 393,4$ мл, период холодовой ишемии трансплантата — $54 \pm 35,8$ мин, тепловой — $43,5 \pm 13,8$ мин. Способы, задействованные для реконструкции венозного кровотока, представлены в таблице 2. Длительность нахождения реципиента в стационаре в послеоперационном периоде составила $42,4 \pm 27$ сут.

Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений представлена в таблице 3. Ранняя послеоперационная летальность в стационаре в течение 30 дней составила 23%, расчетная годовая и пятилетняя выживаемость в исследуемой группе — соответственно 65 и 58%. Кривая выживаемости, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, представлена на рисунке 1.

На графике видно, что критическим периодом для реципиентов были первые четыре месяца послеоперационного периода, после чего кривая выходит на горизонтальное плато.

Обсуждение

Показанием к трансплантации печени в 90% случаев является врожденный порок развития желчных протоков — билиарная атрезия, на остальные 10% приходятся различные метаболические наследственные заболевания, вирусные гепатиты

| Способ реконструкции венозного русла | Количество случаев |
|---|--------------------|
| Пластики притока | |
| Формирование портального анастомоза между бифуркацией воротной вены реципиента и левой ветвью воротной вены донора | 8 |
| Косопродольный анастомоз между стволами воротной вены реципиента и левой ветвью воротной вены донора | 7 |
| Пластика воротной вены вставкой из овариальной вены донора | 1 |
| Кавапортальная транспозиция | 1 |
| Кавапортальная транспозиция с портокавальным анастомозом | 1 |
| Пластики оттока | |
| Циркулярная венозная пластика с формированием общего устья Sg 2-3 печеночных вен аутовеной из бифуркации воротной вены реципиента | 3 |
| Формирование общего устья печеночных вен Sg 2-3 трансплантата | 5 |
| Увеличение размера левой печеночной вены путем использования общего ствола левой и срединной вен донора при изъятии трансплантата | 3 |

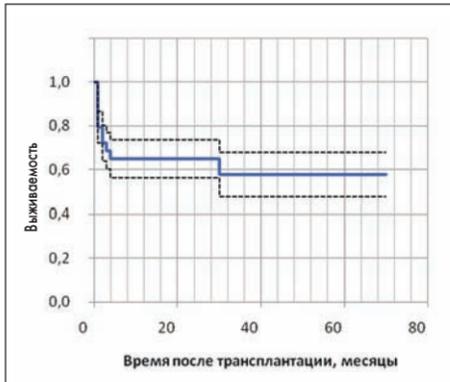


Рис. 1. Расчетная кривая выживаемости реципиентов после трансплантации печени от живого родственного донора (по методу Каплана-Мейера)

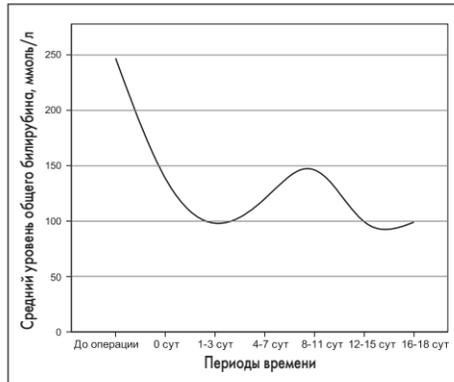


Рис. 2. Динамика показателя общего билирубина после трансплантации печени

и опухоли печени [8-13]. Большинство этих заболеваний приводит к развитию декомпенсированного цирроза печени на первом году жизни, вследствие чего больные на момент постановки в лист ожидания трансплантации печени, как правило, находятся в крайне тяжелом состоянии [14-16]. Инфекционно-септические осложнения встречаются у 40-55% пациентов, декомпенсированный асцит — у 37-43%, проявления печеночной недостаточности — у 100% больных. Трехлетняя выживаемость у этой категории больных без оперативного лечения составляет всего 5-10%. Таким образом, трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения терминальных стадий хронических заболеваний печени у детей [17].

У 18 (60%) наших реципиентов в анамнезе имелась операция Касаи, фиброз и стеноз воротной вены мы наблюдали в 7 (23,3%) случаях. Несоответствие диаметров сосудов реципиента и донора отмечено у 30 (100%) реципиентов, что обусловило необходимость выполнения сосудистых реконструкций у большинства детей. Цель венозных реконструкций — достижение адекватного кровотока в трансплантате путем формирования адекватных по ширине порто-портальных и гепатокавальных анастомозов и профилактики перегибов либо перекрутов анастомозов.

В послеоперационном периоде у большинства реципиентов наблюдали положительную динамику лабораторных показателей. Снижение уровня общего билирубина отмечали на 1-е сутки с его последующей нормализацией у 78% больных ($p < 0,05$). Для наглядности на рисунке 2 представлена динамика уровня билирубина у детей после трансплантации печени. Показатели печеночной функции, как правило, нормализовались в течение 7-21 суток.

Тяжесть исходного состояния реципиента, объем операции и назначение иммуносупрессии в послеоперационном периоде способствовали развитию ряда осложнений. Наиболее часто встречались генерализация инфекции и септические

состояния. Этому способствовало наличие исходной инфицированности части пациентов и необходимость назначения иммуносупрессоров.

Острый криз отторжения трансплантата является вторым по встречаемости осложнением [1]. Частота его развития в нашем исследовании составила 34,4%. Как правило, это состояние удавалось купировать медикаментозно — коррекцией доз иммуносупрессии либо стероидной терапией, а при неэффективности этих мер — терапией препаратами моноклональных антител к антигенам.

Сосудистые осложнения были представлены тромбозом воротной вены в двух (6,8%) случаях и тромбозом печеночной артерии еще в двух (6,8%).

Тромбоз воротной вены наступил у одной пациентки на 7-е сутки после операции и сопровождался ишемическими изменениями в трансплантате, печеночной недостаточностью и трансаминаземией. Тромбоз разрешился частичной реканализацией спустя 1,5 мес. У другого пациента тромбоз воротной вены развился на фоне коагулопатического кровотечения и ДВС-синдрома на 5-е сутки после операции и привел к гибели ребенка от полиорганной недостаточности на 9-е послеоперационные сутки.

Тромбоз печеночной артерии при трансплантации печени — это опасное осложнение, которое при отсутствии возможности ретрансплантации приводит к летальному исходу [18]. Из-за невозможности развития коллатерального кровотока наступает ишемия и некроз внутрипеченочных желчных протоков. В нашем исследовании тромбоз печеночной артерии развился у 2 (6,6%) детей. В одном случае была выполнена ретрансплантация в urgentном порядке.

Синдром малой печени не был диагностирован ни у одного больного вследствие того, что индекс отношения массы трансплантата к массе реципиента находился в пределах нормы (3-6%) и лишь в одном случае составил 7,4%, что не отразилось ни на показателях внутрипеченочного кровотока, ни на общем состоянии ребенка.

| Таблица 3. Характер и частота развития ранних осложнений после трансплантации печени | | |
|--|--------------------|------|
| Осложнение | Количество случаев | % |
| Специфические | | |
| Тромбоз воротной вены | 2 | 6,8 |
| Тромбоз печеночной артерии | 2 | 6,8 |
| Острый криз отторжения | 7 | 24,1 |
| Стероидрезистентный криз отторжения | 3 | 10,3 |
| Неспецифические | | |
| Бактериальный сепсис | 13 | 44,8 |
| Транзиторная бактериемия | 6 | 20,6 |
| Пневмония | 3 | 10,3 |
| Инфицирование послеоперационной раны | 1 | 3,4 |
| Цитомегаловирусная инфекция | 3 | 10,3 |
| Перфорация кишечника | 1 | 3,4 |
| Эвентрация кишечника | 1 | 3,4 |
| Ишемия коры головного мозга с развитием апаллического синдрома | 1 | 3,4 |

Причинами отдаленной летальности у 4 реципиентов стали хронический криз отторжения (в одном случае; 3,3%), сепсис (в двух случаях; 6,6%) и абсцедирование головного мозга на фоне апаллического синдрома (в одном случае; 3,3%).

При сравнении полученных результатов с данными зарубежных исследований у аналогичных больных значимые различия ($p < 0,05$) в выживаемости и уровне послеоперационных осложнений не выявлены.

Таким образом, полученные нами результаты соответствуют современному уровню ведущих клиник мира [19], а метод трансплантации печени является наиболее перспективным в лечении терминальных стадий хронических заболеваний печени у детей.

Выводы

1. Трансплантация печени — это единственный радикальный метод лечения педиатрических пациентов, страдающих терминальной стадией хронических заболеваний печени.

2. Трансплантация части печени от живого родственного донора является операцией выбора для педиатрических реципиентов, поскольку способствует значительному сокращению времени пребывания в листе ожидания.

3. Тщательное предоперационное обследование и прецизионное изучение анатомии сосудов печени донора и реципиента позволяет избрать оптимальный способ сосудистой пластики и минимизировать риск развития сосудистых осложнений.

4. Частота развития специфических и неспецифических осложнений коррелирует с исходной тяжестью состояния реципиента и может быть снижена с помощью рациональной предоперационной подготовки.

5. Полученные результаты сопоставимы с данными мировых исследований, а трансплантация печени как метод лечения должен быть рекомендован к более широкому использованию.

Литература

- Berrolcal T. et al. Pediatric liver transplantation: a pictorial essay of early and late complications. Radiographics. — 2006. — 26 (4). — P. 1187-209.
- Haber B.A. and P. Russo. Biliary atresia. Gastroenterol Clin North Am. — 2003. — 32 (3). — P. 891-911.
- Lopez-Santamaria M. et al. Pediatric living donor liver transplantation. Transplant Proc. — 2003. — 35 (5). — P. 1808-9.
- Takahashi Y. et al. Surgical complications after living donor liver transplantation in patients with biliary atresia: a relatively high incidence of portal vein complications. Pediatr Surg Int. — 2009. — 25 (9). — P. 745-51.
- Tannuri U. et al. Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in Sao Paulo. — Brazil. — Transplant Proc. — 2004. — 36 (4). — P. 941-2.
- Karakayali H. et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. — 2006. — 38 (2). — P. 604-6.
- Yilmaz A. et al. Vascular complications in living-related and deceased donation pediatric liver transplantation: single center's experience from Turkey. Pediatr Transplant. — 2007. — 11(2). — P. 160-4.
- Busuttill R.W. and K.G. K. Transplantation Of The Liver 2005: Wb. Saunders Company. 1485.
- Camevale F.C. et al. Endovascular treatment of stenosis between hepatic vein and inferior vena cava following liver transplantation in a child: a case report. Pediatr Transplant. — 2004. — 8 (6). — P. 576-80.
- Chong W.K., Beland J.C., Weeks S.M. Sonographic Evaluation of Venous Obstruction in Liver Transplants. Am. J. Roentgenol. — 2007. — 188 (6). — P. W515-521.
- Corno V. et al. Early portal vein thrombosis after pediatric split liver transplantation with left lateral segment graft. Transplant Proc. — 2005. — 37 (2). — P. 1141-2.
- Darcy M.D. Management of venous outflow complications after liver transplantation. Tech Vasc Interv Radiol. — 2007. — 10 (3). — P. 240-5.
- De Carlis L. et al. Adult living donor liver transplantation with right lobe graft: the venous outflow management in the Milan-Niguarda experience. Transplant Proc. — 2008. — 40 (6). — P. 1944-6.
- Tanaka K., Progress and future in living donor liver transplantation. Keio J Med. — 2003. — 52 (2). — P. 73-9.
- White S.A. et al. Progress in living donor liver transplantation. Transplant Proc. — 2004. — 36 (9). — P. 2720-6.
- Young L. et al. Sonographic Evaluation of Complications of Liver Transplantation. Journal of Diagnostic Medical Sonography. — 2003. — 19 (3). — P. 145-154.
- Perlmutter D. et al. Liver transplantation in pediatric patients. Adv Pediatr. — 1985. — 32. — P. 177-96.
- Ooi C.Y. et al. Thrombotic events after pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant. — 2009.
- Broniszczak D. et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation from the living donors. Transplant Proc. — 2006. — 38 (5). — P. 1456-8.

Дайджест

Метаболический синдром после трансплантации печени: распространенность и прогностические факторы

Цель этого исследования — определение распространенности метаболического синдрома (МС) и его предикторов у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП).

Пациентов с ОТП в анамнезе обследовали на предмет наличия МС в соответствии с критериями, предложенными Международной диабетической федерацией (IDF), и критериями Национального института сердца, легких и крови США и Американской ассоциации сердца (NHLBI/АНА). Кроме того, собирали демографические, социально-экономические, антропометрические данные, сведения об образе жизни и рационе питания пациентов, чтобы определить предикторы развития МС (с применением метода логистической регрессии).

Среди 148 пациентов с ОТП в анамнезе, включенных в исследование, распространенность МС составила 50% по критериям IDF и 38,5% по критериям NHLBI/АНА. Независимыми факторами риска МС в соответствии с критериями обеих классификаций были: более старший возраст, более короткий период времени после трансплантации, наличие избыточной массы тела до ОТП. Дополнительными предикторами МС в соответствии с критериями IDF были злоупотребление алкоголем как причина цирроза печени, снижение физической активности вследствие увеличения массы тела после операции и употребление кальция меньше рекомендованного уровня. Наличие МС по критериям NHLBI/АНА также ассоциировалось со снижением потребления калия, клетчатки и фолиевой кислоты.

Таким образом, данное исследование показало высокую распространенность МС у лиц, перенесших ОТП, и позволило установить ряд предикторов его развития у данной категории пациентов, при этом некоторые из них являются модифицируемыми (гиподинамия после операции, сниженное потребление кальция, калия, клетчатки и фолиевой кислоты).

L.R. Anastacio et al. Nutrition. 2011 May 27

Исходы беременности у женщин, перенесших трансплантацию печени

Трансплантация печени в настоящее время является достаточно доступным и эффективным методом лечения многих врожденных и приобретенных заболеваний печени. Проведенные ранее исследования показали, что, когда у беременных отмечается удовлетворительная стабильная функция трансплантата печени, беременность в большинстве случаев хорошо переносится с благоприятными неонатальными исходами. Однако есть сообщения о повышенной частоте артериальной гипертензии, преэклампсии, более низкой массы тела новорожденных и преждевременных родов у этой категории пациенток. У пациенток, которым назначают такролимус, частота этих осложнений ниже.

Бразильские ученые представили описание серии наблюдений за 5 беременными пациентками в возрасте 23-37 лет на момент зачатия, перенесшими трансплантацию печени за 2-11 лет до беременности. Наиболее частым клинически значимым осложнением у этих беременных были преждевременные роды с дистрессом плода. Кроме того, наблюдали один эпизод острой генитальной герпетической инфекции, один случай гематомы печени у пациентки, которой была назначена антикоагулянтная терапия в связи с тромбозом глубоких вен, и один случай раневой инфекции в послеродовом периоде. Несмотря на эти осложнения, беременность во всех 5 случаях имела благоприятный исход. Средний срок гестации на момент родов составил 35,2 недели. Не было ни одного случая врожденных аномалий или ранних осложнений у новорожденных. У всех пациенток показатели функции печени были стабильными.

M.L. Costa et al. Transplant Proc. 2011 May; 43 (4): 1337-1339