

**А.Е. ЩЕРБА, Ю.В. СЛОБОДИН, Е.Л. АВДЕЙ, С.В. КОРОТКОВ,
Л.В. КИРКОВСКИЙ, А.М. ФЕДОРУК, А.М. ДЗЯДЗЬКО, О.О. РУММО**

ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска,
Республика Беларусь

Трансплантация печени в настоящее время является золотым стандартом лечения пациентов с терминальными поражениями печени различной этиологии. С апреля 2008 по январь 2009 гг. в УЗ «9-ГКБ» г. Минска было выполнено 11 ортотопических трансплантаций печени (ОТП). Средняя длительность операции ОТП составила $10,8 \pm 0,39$ часов (8–11,8). Средний объем аппаратной реинфузии потерянной при ОТП крови составил 2615 ± 628 мл (750–7500). Выживаемость после ОТП составила 90,9%. Длительность наблюдения составила от 1 до 10 мес. Осложнения в послеоперационном периоде развились у 6 пациентов. Средний срок госпитализации составил $35,8 \pm 4,7$ дней (18–65).

Ключевые слова: трансплантация печени, терминальные поражения печени

At present liver transplantation is a precious standard in treatment of the patients with the liver terminal affections of various etiologies. From April, 2008 to January, 2009 eleven orthotopic liver transplantations (OLT) were performed at the medical establishment “The 9th city clinical hospital” in Minsk. The average duration of OLT made up $10,8 \pm 0,39$ hours (8–11,8). The average volume of the blood apparatus reinfusion, lost at OLT made up 2615 ± 628 ml (750–7500). Survival rate after OLT composed 90,9%. Observation duration made up from 1 to 10 months. Complications during post-operative period developed in 6 patients. The average term of hospitalization made up $35,8 \pm 4,7$ days (18–65).

Keywords: liver transplantation, terminal affections of the liver

Первая трансплантация печени (ТП) у человека была осуществлена в 1963 г. Т.Е. Starzl и соавт. в Денвере (США) [1]. Со временем операция постепенно заняла место единственного эффективного метода и стала золотым стандартом лечения пациентов с терминальными поражениями печени различной этиологии, а показания к ТП постоянно расширяются ввиду высокой эффективности операции и высокой выживаемости пациентов. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 21000 трансплантаций печени [2]. По ориентировочным подсчетам в Республике Беларусь ежегодно нуждаются в трансплантации печени около 100 человек [3]. Для освоения и внедрения в практику трансплантации печени в Республике Беларусь в январе 2008 г. на базе УЗ «9 ГКБ» г. Минска были созданы отдел гепатологии и мало-

инвазивной хирургии, бригада мультиорганного забора, кабинет амбулаторного наблюдения после трансплантации печени, а на базе УЗ «4 ГКБ» – городское отделение по координации органного донорства.

Цель работы: представить первый опыт трансплантации печени в Республике Беларусь.

Материалы и методы

Для внедрения в клиническую практику трансплантации печени на базе отдела гепатологии и малоинвазивной хирургии был сформирован лист ожидания, который на 13.01.09 включал 55 пациентов, из них мужчин – 29, женщин – 26, средний возраст $41,5 \pm 1,56$ лет (14–58), средний балл MELD составил $13,2 \pm 4,7$ (4–24). Все паци-

енты листа ожидания были всесторонне обследованы, включая: изучение функционального резерва печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной систем; вирусологическое обследование; изучение критериев метаболических заболеваний; биопсию печени и почек при необходимости; КТ-ангиографию и УЗ-доплерографию органов брюшной полости; ФГДС.

С апреля 2008 по январь 2009 гг. в УЗ «9 ГКБ» г. Минска было выполнено 11 ортотопических трансплантаций печени (ОТП). Мужчин было 5, женщин – 6, средний возраст составил $43,7 \pm 3,7$ лет (26–58), средний балл MELD – $18,7 \pm 2,85$ (6–35). Этиологическим фактором в 4 случаях был первичный билиарный цирроз (ПБЦ) печени, в 2-х случаях болезнь Вильсона, в 1-м случае ПБЦ + аденоматозное поражение проксимальных внепечёночных потоков, в 2-х случаях хронический вирусный «В» гепатит без репликации, в 2-х случаях – криптогенный.

Этапы операции: хирургический доступ (во всех случаях использован доступ по Calne), мобилизация печени и гепатэктомия, агепатический период (наложение венозных анастомозов), реперфузия и контроль гемостаза, артериальная и билиарная реконструкция (рис. 1, см. цв. вкладыш). Одновременно с гепатэктомией проходит back-table операция, во время которой готовится трансплантат (рис. 2, см. цв. вкладыш).

В 1-м случае ОТП была выполнена с применением каво-кавопластики, в остальных 10 – по классической методике с интерпозицией донорской нижней полой вены (НПВ); во всех случаях ОТП выполнялась без обходного вено-венозного шунтирования.

Для предотвращения осложнений пережатия НПВ и минимизации реперфузионного синдрома применялись гиперволемическая подготовка, инвазивный монито-

ринг артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД) и давления в легочной артерии, пробное пережатие НПВ для оценки гемодинамической стабильности, система быстрой инфузии (LEVEL 1® H-1200 Fast Flow Fluid Warmer), вазопрессоры (норадреналин); перед реперфузией – повышение буферной емкости крови, снижение ЦВД до 1–2 см, введение инсулина, глюкокортикостероидов и кальция хлорида, а также умеренная гипервентиляция. Во время операции проводился контроль уровня факторов системы гемостаза, а с 10-й ОЛТ – тромбоэластография.

Билиарная реконструкция выполнялась по типу холедохо-холедохоанастомоза конец в конец без наружного дренирования; в одном случае выполнен холедохоеюноанастомоз на выключенной по Ру-петле у пациентки с аденоматозом проксимальных внепеченочных протоков.

Для консервации донорского органа использован раствор НТК (Кустодиол). Средний возраст доноров составил $32 \pm 3,4$ лет (22–47); органы от доноров с расширенными (пограничными) критериями не использовались, уровень жирового гепатоза в донорских органах не превысил 30%. Во всех случаях использована 4-х компонентная схема иммуносупрессии с циклоспорином ($n=1$) и такролимусом ($n=10$) в качестве основного препарата, для индукции иммуносупрессии использовался базиликсимаб, преднизолон в снижающихся дозах в течение 2 мес., мофетила микофенолат в течение 3 мес. При выраженном гепаторенальном синдроме, предшествующем ОТП для восстановления почечной функции, кальциневриновые ингибиторы назначались с задержкой на 2–5 суток.

Результаты

Первичного нефункционирования



Рис. 3. Стеноз печеночной артерии в области анастомоза до 96% площади просвета, развившийся на 30 сутки после ОЛТ (слева); коррекция стеноза с помощью баллонной ангиопластики и стентирования (справа).

трансплантатов в нашей группе пациентов не было. Реперфузионный синдром протекал во всех случаях в легкой форме. В одном случае развилось острое отторжение на 7-м месяце после ОТП, оно было вери-

фицировано морфологически и было классифицировано как легкое (5 баллов) по схеме Banff и разрешилось после увеличения дозы циклоспорина. Средняя длительность операции ОТП составила $10,8 \pm 0,39$ часов



Рис. 4. Холангиограмма неанастомотической стриктуры печёчного протока (слева) и проведённого через стриктуру транспилярного стента (справа).

Таблица

Характеристика пациентов

ОТП	Возраст, лет	MELD, баллы	Объем реинфузии, мл	Осложнения	Длительность госпитализации, дни	Срок наблюдения, мес.
1	31	18	2200	Гидроторакс, пневмония	40	10 мес.
2	51	11	1700	Стриктура холедохо-холедохоанастомоза, пневмония	38	10 мес.
3	58	24	2500	Тромбоз порто-портального анастомоза, ПН, ДТ, сепсис+БЕ, пневмония	65	Умерла на 65 сут.
4	26	6	2000	ПД, стеноз анастомоза ПА, пневмония	44	7 мес.
5	57	14	750	—	23	6 мес.
6	52	15	1200	—	21	5 мес.
7	41	35	2200	—	50	4 мес.
8	28	31	4500	ПД	25	4 мес.
9	44	17	7500	ПД, внутрибрюшное кровотечение, сепсис+БЕ, пневмония	37	3 мес.
10	43	17	1600	—	18	1 мес.
11	38	13	1050	—	28	1 мес.

Примечания: ПД и ПН – почечная дисфункция и недостаточность, потребовавшая применения вено-венозной ультра/гемофильтрации; ДТ – дисфункция трансплантата; ПА – печеночная артерия; БЕ – бактериемия.

(8–11,8). Средний объем аппаратной реинфузии потерянной при ОТП крови составил 2615 ± 628 мл (750–7500). Средняя длительность периода холодовой ишемии трансплантата и агепатического периода составила соответственно $7,2 \pm 0,3$ часов (6,1–9) и $70 \pm 4,1$ минут (50–90). Средний срок госпитализации составил $35,8 \pm 4,7$ дней (18–65).

Выживаемость после ОТП составила 90,9%. Длительность наблюдения составила от 1 до 10 мес. Умерла одна пациентка на 65 сутки после ОТП от полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, двусторонней полисегментарной пневмонии, ХОБЛ и лёгочной гипертензии с рецидивирующими лёгочными кровотечениями. В течение операции осложнение развилось у одной пациентки – тромбоз порто-портального анастомоза восстановленный тромбэктомией, резекцией линии шва и

реанастомозированием. Осложнения (как одиночные, так и множественные) в послеоперационном периоде развились у 6 пациентов и включали в себя: транзиторную почечную дисфункцию/недостаточность потребовавшую применения вено-венозной ультра/гемофильтрации у 4-х пациентов; внутрибрюшное кровотечение вследствие тяжелой коагулопатии, потребовавшее выполнения релапаротомии, у 1-го пациента; стеноз анастомоза печёчной артерии восстановленный путем эндоваскулярной баллонной ангиопластики в 1-м случае (рис. 3); неанастомотическая стриктура общего печёчного протока, контролируемая эндоскопическим транспиллярным стентированием в 1-м случае (рис. 4); сепсис и бактериемия у 2-х пациентов, пневмония у 5. Все 10 пациентов вернулись к повседневной жизни и работе. Сводные данные результатов ТП у 11

пациентов представлены в таблице.

Смертность в листе ожидания составила 21%. Средний балл MELD среди умерших составил $24 \pm 2,0$ (18–35). Среди причин смертельного исхода пациентов в листе ожидания преобладали печёночная недостаточность/ГРС и кровотечение из варикозных вен пищевода/желудка.

Обсуждение

В настоящее время трансплантация печени стала методом выбора при лечении многих форм терминальных заболеваний печени в результате отсутствия других более радикальных способов лечения и прогрессивного улучшения выживаемости и качества жизни после операции. Однолетняя выживаемость после ОТП в большинстве центров составляет более 90%, а пятилетняя превышает 75%. В нашем наблюдении хоть и не достигнут порог одного года, но выживаемость приближается к мировым данным. Исход ТП зависит как от донорских факторов, так и от факторов реципиента. Так, возраст донора более 65 лет и уровень жирового гепатоза более 40% наряду с длительным периодом холодовой ишемии и длительным периодом тепловой ишемии способствуют развитию ранней дисфункции трансплантата и первичного нефункционирования трансплантата [4]. В нашей группе больных мы не использовали органы с признаками маргинальности, т.е. от пожилых доноров, с высоким уровнем гепатоза и др., что наряду с коротким периодом холодовой и тепловой ишемии позволило избежать ранней дисфункции трансплантата у всех, кроме одной пациентки, и первичного нефункционирования трансплантата. Со стороны реципиента неблагоприятными факторами прогноза ТП являются исходная тяжесть состояния, полиорганная недостаточность и фульминантная печёночная недостаточность. Наи-

лучший прогноз ТП при циррозе печени, хронической холестатической и особенно аутоиммунной патологии.

Несмотря на значительные достижения в ТП с тех пор как процедура была впервые успешно выполнена, осложнения её по-прежнему представляют собой вызов для трансплант-бригады и отражают, с одной стороны, широкий диапазон патологий, который может нести с собой пациент с терминальными заболеваниями печени, с другой – требуют глубоко продуманного и мультидисциплинарного подхода в своём лечении. Наиболее серьёзными ранними осложнениями являются билиарные, сосудистые и инфекционные.

Билиарные осложнения являются «ахиллесовой пятой» ТП, имеют самую высокую частоту, 10–15% при ТП от донора со смертью мозга, и включают в себя анастомотические и неанастомотические стриктуры, холангит, жёлчные затёки [5]. Анастомотические стриктуры преимущественно являются результатом субоптимальной техники наложения, ограничены по протяжённости, локализованы в области билиарного анастомоза и успешно коррегируются транспапиллярным стентированием. Неанастомотические стриктуры являются результатом ишемического повреждения протоков в результате длительной гипотонии донора, длительной холодовой и тепловой ишемии трансплантата, а также артериальных осложнений после ОТП (тромбоз и стриктура ПА). Клинически они имеют большую протяжённость, распространяются далеко за пределы анастомоза, для них характерно более упорное течение, чаще сопровождаются холангитом и менее эффективно поддаются коррекции эндоскопическими методами лечения. В нашей группе больных стриктура развилась у одной пациентки (9%), она относится к неанастомотическим и поддается эндоскопическому лечению, которое

планируется продлить до 1 года. После выявления этого осложнения в протокол подготовки трансплантата был добавлен применяемый в ряде клиник Европы артериальный флашинг во время back-table операции, который, как сообщается, способствует меньшей частоте артериальных микротромбозов и препятствует ишемии билиарного дерева.

Сосудистые осложнения развиваются у 1–10%, а артериальные у 5% пациентов после ОТП и чаще всего представлены тромбозами анастомозов, стенозами, аневризмами, синдромом обкрадывания печёночной артерии [6]. Наиболее опасными являются тромбоз воротной вены и печёночной артерии в раннем послеоперационном периоде, так как они чреваты острой печёночной недостаточностью и потерей трансплантата. Среди причин известны как технические (узкий анастомоз или малый диаметр анастомозируемого сосуда, перегиб, перекрут), так и гемореологические (дефицит антитромбина III). Стеноз печёночной артерии и синдром обкрадывания при поздней диагностике и оставленные без коррекции могут привести к прогрессирующим неанастомотическим стриктурам билиарного дерева и холангиту. В нашем наблюдении сосудистые осложнения развились у 2-х больных (18%) и потребовали безотлагательной коррекции, при этом тромбоз воротной вены хоть и был выявлен непосредственно во время ОТП, привел к удлинению времени тепловой ишемии, что сказалось на послеоперационной функции трансплантата, а опосредованно и на функции других органов и систем. У одного пациента для предотвращения синдрома обкрадывания печёночной артерии в устье была лигирована селезеночная артерия, превышающая 200% диаметра печёночной.

Инфекционные осложнения после ТП встречаются у 60–80% пациентов и в бо-

лее чем 50% случаев ассоциированы с летальным исходом [7]. Из всех инфекций 50–60% приходится на бактериальные с превалированием грам-положительных (преимущественно *Staphylococcus* и *Enterococcus*), 20–40% – на вирусные и 5–15% на грибковые [8]. Спектр и манифестации этих осложнений отражают тот факт, что пациент, ожидающий ТП, имеет ослабленное здоровье до ТП, переносит технически сложную операцию и потом нуждается в пожизненной иммуносупрессии. При этом большинство всех инфекционных осложнений развиваются в первые 2 мес. после ОТП. Специфическими факторами риска инфекционных осложнений у пациентов после ОТП являются предшествующее состояние здоровья, технические осложнения и иммуносупрессия. В нашей группе больных инфекционные осложнения развились у 5-ти пациентов (45%), в трех случаях были ассоциированы с другими осложнениями операции и у одного из 5 привели к летальному исходу.

Заключение

Трансплантация печени является единственным эффективным и радикальным методом лечения терминальных стадий диффузных заболеваний печени. Использование стандартизованных подходов для решения конкретных хирургических и анестезиологических задач при ТП, донорских органов отвечающих критериям качества трансплантата, короткий период холодовой ишемии и короткий агепатический период, позволили получить хорошие общие результаты ТП на этапе освоения методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Homotransplantation of the liver in humans / T. E. Starzl [et al.] // *Surgery Gynecology Obstetrics*. – 1963. – Vol. 117. – P. 659-676.

2. European liver transplantation registry [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.eitr.org/publi/>.
3. Bussutil, R. W. Transplantation of the liver / R. W. Bussutil, G. K. Klintmalm. – Elsevier, 2005. – 80 p.
4. Lucey Michael R. Liver Transplantation / Michael R. Lucey, James Neuberger, Abraham Shaked. – Landes Bioscience, 2003. – P. 1-4.
5. Sharma, S. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies / S. Sharma, A. Gurakar, N. Jabbour // Liver Transplantation. – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 759-770.
6. Killenberg, Paul G. Liver transplant patient / G. Paul Killenberg, Pierre-Alain Clavien. – Blackwell publishing, 2006. – P. 323-339.
7. Winston, D. J. Infection in liver transplant recipients / D. J. Winston, C. Emmanouilides, R. W. Bussutil // Clinical Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 21. – P. 2077-2091.
8. Fishman, J. A. Infection in organ-transplant recipients / J. A. Fishman, R. H. Rubin // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338. – P. 1741-1751.

Адрес для корреспонденции

220025, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
УЗ «9 ГКБ г. Минска»,
т. раб.: 8 (017) 272-62-92,
e-mail: olegru@tut.by
Руммо О.О.

Поступила 27.01.2009 г.