

Роль портокавального шунтирования в эру трансплантации печени

Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, А.А. Кочаткова, А.В. Смородский

ФГУ ВПО МО РФ ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Role of portocaval shunting in the era of liver transplantation

B.N. Kotiv, I.I. Dzidzava, A.A. Kochatkova, A.V. Smorodsky

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg

Shortage of donor organs is a major factor that limits the use of orthotopic liver transplantation in cirrhosis. In this connection, the use of various methods for surgical correction of portal hypertension continues to be urgent.

Subjects and methods. One hundred and seven patients with portal hypertension caused by hepatic cirrhosis were surgically treated. Before surgical treatment, gastroesophageal hemorrhages were noted in 64 (59.8%); 27 (35.5%) patients had more than 2 episodes of gastroesophageal hemorrhages. The mean MELD score was 8.54 ± 3.31 . Distal splenorenal anastomosis (DSRA) was performed in 46 patients; different modes of partial bypass surgery were made in 61 patients. The rate of plasma indocyanine green elimination was estimated. Liver biopsy specimens were histomorphometrically examined.

Results. First-to-second degree encephalopathy developed in 15.2 and 15.1% of cases after DSRA and partial anastomoses, respectively. Postoperative mortality was 9.3%. Early postoperative relapses of gastroesophageal hemorrhages were observed in 12 patients. Survival was comparable in patients who had undergone portocaval or partial anastomoses. The median lifetime was 60 ± 5.1 months.

Conclusion. Following portocaval anastomosis, the lifespan in patients after portocaval shunting is determined by the degree of hepatic decompensation. Major risk factors, such as the degree of the edematous-ascitic syndrome, the level of serum albumin, total bilirubin, international normalized ratio, and residual indocyanine concentrations at minute 15, were identified. The sensitivity and specificity of this group of criteria are 84.2 and 70.0%, respectively.

Key words: portal hypertensive syndrome, hemorrhage from esophageal varices, portocaval anastomosis, liver transplantation, prognostic factors.

Введение

По данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, 5-летняя выживаемость больных неактивным компенсированным циррозом печени не превышает 50–60%. При развитии таких осложнений, как кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВ) и желудка, асцит, печеночная недостаточность и энцефалопатия, этот срок переживают лишь 9–15% пациентов [1, 2]. Единственным радикальным методом лечения хронических диффузных заболеваний печени является трансплантация печени. Однако на современном этапе развития трансплантологии существующая потребность в пересадке печени и количество оперируемых больных остаются далеко не сопоставимыми величинами [3–5]. Из-за несоответствия возможностей и реальной потребности в донорском органе использование различных методов хирургического лечения осложнений хронических диффузных заболеваний печени остается бесспорно актуальным [6]. При этом на ближайшие десятилетия весьма вероятно востребованность в хирургической коррекции портальной гипертензии и ее осложнений как единственной возможности оказания действенной помощи больным циррозом печени. Как показывает анализ основных причин смерти ожидающих трансплантации печени (пищеводно-желудочное кровотечение из варикозных вен — 45,4%, острая печеночно-почечная недостаточность, развившаяся вслед за пищеводным кровотечением, — 27,3%, прогрессирующая хроническая печеночно-почечная недостаточность — 27,3%), необходимость в хирургических методах лечения и профилактике гастроэзофагеальных кровотечений принципиально не может полностью исчезнуть [7]. Однако выбор способа профилактики и лечения крово-

течений из ВРВ пищевода должен основываться на разумном сочетании его эффективности и безопасности. В этом аспекте актуальным остается вопрос прогнозирования длительности стабилизации печеночных функций после различных способов хирургического лечения.

Целью настоящего исследования являлось выявление основных прогностических критериев выживаемости пациентов после портокавального шунтирования.

Материал и методы

В исследование были включены 107 пациентов (66 мужчин, 41 женщина) с синдромом портальной гипертензии, обусловленным циррозом печени, которые находились на обследовании и лечении в клиниках ВМА им. С.М. Кирова в период с 1995 по 2008 г. Средний возраст больных составил $47,3 \pm 11,7$ года. В 78,5% наблюдений верифицирована вирусная этиология цирроза печени. Степень варикозной трансформации вен пищевода оценивали по классификации К.-Ж. Raquet (1982). В 89,7% случаев установлена III–IV степень варикозного расширения вен. Кровотечения из них на момент поступления в стационар диагностированы в 22 наблюдениях, в анамнезе гастроэзофагеальные геморрагии отмечали у 64 (59,8%) больных. Следует отметить, что в 27 наблюдениях пациенты перенесли 3 эпизода пищеводно-желудочных кровотечений и более. Транзиторный отечно-асцитический синдром имел место в 53 (49,5%) случаях, резистентный характер асцита установлен у 19 (17,7%) больных.

Во всех случаях цирроз печени был подтвержден гистологически. В ходе гистоморфометрического исследования оценивали индекс гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell (1981), который рассчитывали как

сумму степени перипортального и внутридолькового некроза и выраженности воспалительной инфильтрации портальных трактов. По данным количественного анализа биопсий печени рассчитывали: удельный объем соединительной ткани, позволявший показать выраженность перестройки печеночной ткани при циррозе; удельный объем сосудов в портальных трактах, который отражал уровень васкуляризации печени и выраженность перестройки сосудистой архитектоники печени; удельный объем гепатоцитов, дававший представление о регенераторной способности печени и ее функциональных резервах. По ядерно-цитоплазматическому соотношению гепатоцитов определяли активность регенерации печени. Выраженность печеночной дисфункции оценивали как по традиционным биохимическим тестам (уровни общего билирубина, альбумина, креатинина, протромбинового индекса, международное нормализованное отношение — МНО, уровни трансаминаз и щелочной фосфатазы, активность холинэстеразы), так и с использованием динамического клиренс-теста функции печени с индоцианином зеленым (ICG), в ходе которого изучались степень снижения скорости плазменной элиминации красителя (СПЭ) и его остаточная концентрация на 15-й минуте. Степень печеночной декомпенсации оценивали при помощи шкал Child-Pugh (1973) и MELD. По шкале Child-Pugh пациенты распределились следующим образом: класс А — 33 (30,8%), класс В — 54 (50,5%), класс С — 20 (18,7%) больных. Средний балл по шкале MELD составил $8,54 \pm 3,31$.

Показаниями к выполнению декомпрессионных венных анастомозов были наличие кровотечений из вен пищевода на момент поступления в стационар или в анамнезе, а также высокий риск развития гастроэзофагеальных кровотечений по данным эндоскопического исследования. Во всех случаях стремились к выполнению селективного (дистальный спленоренальный анастомоз — ДСРА, рис. 1) или частичного (различные варианты Н-образных анастомозов малого диаметра, рис. 2) портокавального шунтирования.

Больным ($n=107$) были выполнены следующие шунтирующие операции:

- ДСРА ($n=46$);
- мезентерикокавальный Н-образный анастомоз — Н-МКА ($n=53$);
- спленоренальный Н-образный анастомоз ($n=8$).

Статистическая обработка цифровых данных производилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 7,0 и SPSS 16.0. Определяли средние арифметические значения и средние квадратичные ошибки. Достоверность различий между выборками оценивали по критериям Стьюдента, Манна—Уитни, Вилкоксона, точному критерию Фишера. При многофакторном корреляционном анализе использовали непараметрический метод Спирмена. Расчет выживаемости проводили по методу Каплана — Майера. Определение факторов риска для выживаемости выполняли с использованием метода регрессии Кокса. Анализ практической ценности прогноза осуществляли путем построения кривых ROC (receiver operation characteristic curves), графически отображающих зависимость чувствительности и специфичности и показывающих разрешающую способность методики в целом.

Результаты

Выполнение портокавального шунтирования у подавляющего большинства больных привело к выраженному ре-

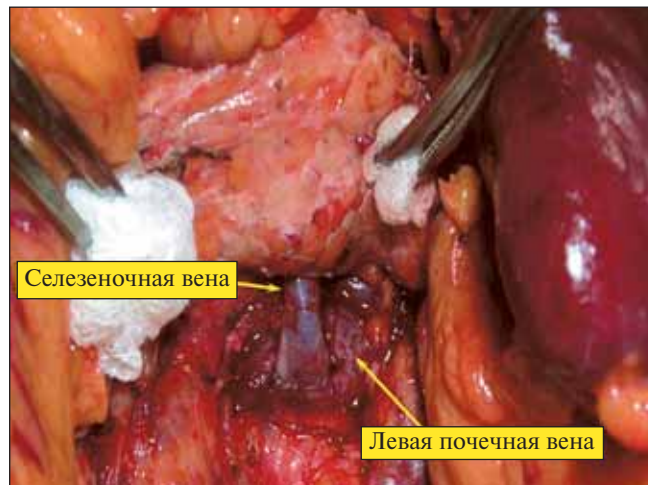


Рис. 1. Интраоперационная фотография. Дистальный спленоренальный анастомоз

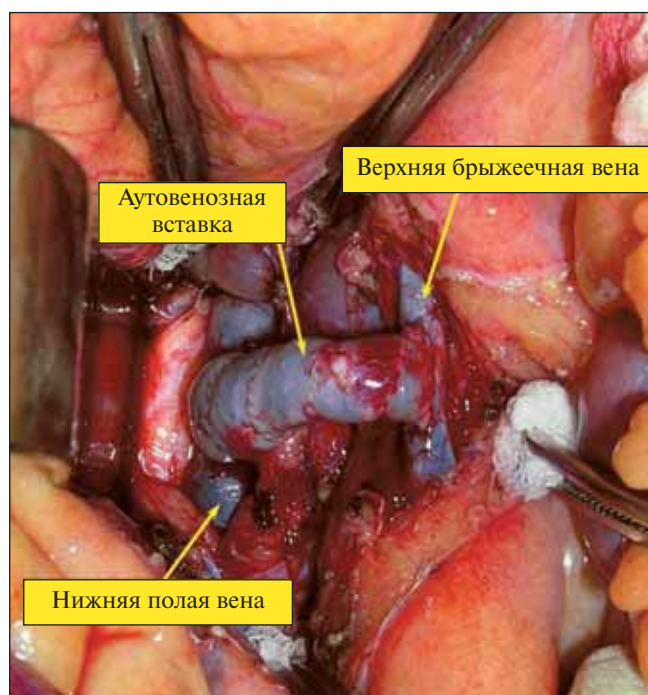


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Мезентериальный Н-образный анастомоз с аутовенозной вставкой

грессу варикозного расширения вен и портальной гипертензивной гастропатии (рис. 3).

Клинические признаки энцефалопатии I—II степени в раннем послеоперационном периоде после дистального спленоренального анастомоза диагностированы в 15,2% наблюдений и были скорректированы медикаментозно (гепатотропными средствами и препаратами лактулозы). После выполнения Н-МКА признаки энцефалопатии I—II степени имелись у 8 (15,1%) пациентов.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 13 (12,2%) больных. Послеоперационная летальность составила 10 (9,3%) человек. Рецидивы пищеводно-желудочных кровотечений в раннем послеоперационном периоде развились у 12 пациентов. Во всех случаях удалось купировать геморрагии применением эндоскопического склерози-

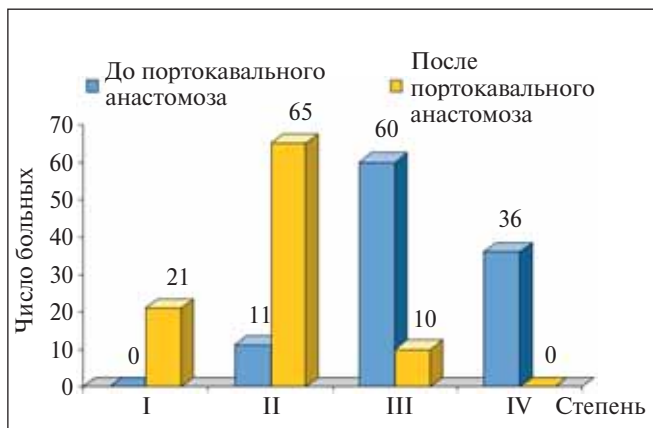


Рис. 3. Изменение степени варикозного расширения вен пищевода после портокавального шунтирования

рования и/или лигирования источника кровотечения. В 6 наблюдениях кровотечение из вен пищевода и желудка было связано с тромбозом сосудистого соустья. В 3 случаях кровотечение носило профузный характер, сопровождалось быстрым прогрессированием печеночной недостаточности и, несмотря на достигнутый устойчивый гемостаз, привело к летальным исходам. У 5 больных с выполненным дистальным спленоренальным анастомозом и у 1 пациента с Н-МКА источниками кровотечений являлись «остаточный варикоз» и эрозии желудка. У этих 6 пациентов до операции были выявлены признаки портальной гипертензивной гастропатии тяжелой степени. Кровотечения носили немассивный характер. Самопроизвольная остановка геморагий отмечена у 4 пациентов, методы эндоскопического гемостаза применены в 2 случаях.

Для оценки выживаемости больных циррозом печени после портосистемного шунтирования были проведены расчеты по методу Каплана — Майера. Показатель кумулятивной выживаемости больных с портокавальными анастомозами был в период наблюдения до года $89,3 \pm 3,2\%$, а 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила $82,9 \pm 4,1$; $60,1 \pm 5,9$ и $23,1 \pm 6,9\%$ соответственно (рис. 4). Медиана жизни рав-

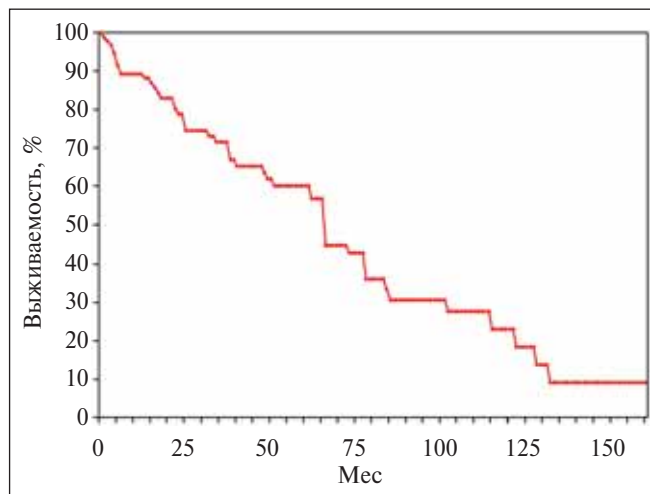


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость больных циррозом печени после портокавального шунтирования

нялась $60 \pm 5,1$ мес. 1-годичная выживаемость у больных с дистальным спленоренальным анастомозом составила $95,5 \pm 3,1\%$, 3- и 5-летняя выживаемость — $71,7 \pm 8,2$ и $52,5 \pm 9,5\%$ соответственно (рис. 5). 10 лет прожили $23,6 \pm 9,7\%$ пациентов. Выживаемость после выполнения парциальных анастомозов была в период наблюдения до года $81,6 \pm 5,5\%$, 3-летняя — $65,1 \pm 7,1\%$, 5- и 10-летняя — $56,6 \pm 7,7$ и $18,7 \pm 8,7\%$ соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что в значительной мере продолжительность жизни пациентов после портокавального шунтирования определялась степенью выраженности печеночной декомпенсации. Так, 3-летняя выживаемость больных с классом А по шкале Child-Pugh составляла $95 \pm 4,9\%$, 5-летняя — $76,7 \pm 10,3\%$, 10-летняя — $25,1 \pm 13,7\%$, а медиана — $72 \pm 13,2$ мес (рис. 6). При субкомпенсированном циррозе печени (Child-Pugh, класс В) кумулятивная выживаемость в течение года была $83,3 \pm 5,4\%$, а 3- и 5-летняя — $66,4 \pm 7,2$ и $50,1 \pm 8,1\%$, медиана жизни — $53 \pm 6,1$ мес. Выживаемость пациентов с декомпенсированной функцией печени (Child-Pugh, класс

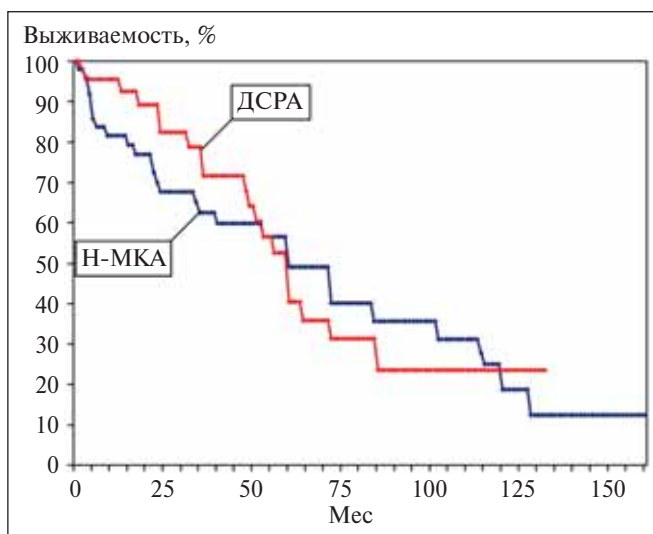


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость больных циррозом печени после селективного и парциального шунтирования

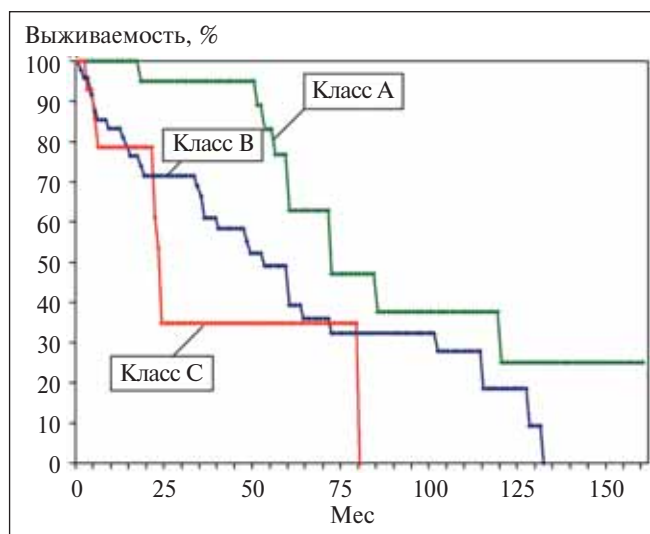


Рис. 6. Кумулятивная выживаемость больных циррозом печени после портокавального шунтирования в зависимости от степени печеночной декомпенсации (по шкале Child-Pugh)

С) за 1-й год наблюдения была $78,6 \pm 11\%$, 5 лет прожили $34,9 \pm 13,9\%$ оперированных, а медиана жизни составила $24 \pm 1,1$ мес. Основной причиной смерти у больных циррозом печени в отдаленном периоде являлось прогрессирование печеночной недостаточности.

С целью анализа практической ценности прогноза по шкалам Child-Pugh и MELD проведена оценка площади под ROC-кривыми (рис. 7). По обоим шкалам были сходные показатели площади под кривыми (0,64 и 0,61 соответственно), низкая чувствительность (61,2 и 67,3%) и специфичность (59,6 и 48,9%).

Гистоморфометрическое исследование биоптатов печени у пациентов с различным течением раннего и отдаленного периодов наблюдения выявило, что слабая активность воспалительного процесса в печени (ИГА $< 4-5$ баллов) и выраженная активность фиброгенеза указывают на высокую вероятность осложненного течения послеоперационного периода. Морфометрическое изучение структуры биоптата с высокой степенью достоверности показало резервные возможности печени, определяющие отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии при циррозе. Значения удельного объема гепатоцитов более 70% и ядерно-цитоплазматического соотношения, превышающего $0,7 \pm 0,1$ единицы, являлись предиктами благоприятного течения отдаленного послеоперационного периода и длительных сроков жизни. Из всех клинико-лабораторных показателей только СПЭ ICG показала достоверную корреляционную связь с ИГА ($r_{\text{ср}} = -0,64$, $p < 0,001$).

С целью улучшения прогноза результатов портокавального шунтирования изучены факторы риска для выживаемости при помощи регрессии Кокса. В окончательную модель включены выраженность отечно-асцитического синдрома, уровень сывороточного альбумина, общий билирубин, МНО и СПЭ ICG или его остаточная концентрация на 15-й минуте. Оценка практической ценности модели с построением ROC-кривой показала, что площадь под ней составляет 0,84 (рис. 8), а чувствительность и специфичность данной группы критериев достигают 84,2 и 70% соответственно.

Обсуждение

В настоящее время хронические гепатиты и циррозы печени являются крайне актуальной и одной из наиболее

серьезных социально-экономических и клинко-эпидемиологических проблем в мире, представляя реальную угрозу для человечества ввиду все более широкого распространения и нарастающих темпов заболеваемости. По данным ВОЗ, в ближайшие десятилетия число пациентов, страдающих циррозом, увеличится более чем на 60%. Основными причинами смерти у этих больных являются осложнения синдрома портальной гипертензии и печеночная недостаточность. Безусловно, единственным радикальным методом лечения цирроза с синдромом портальной гипертензии является трансплантация печени. При этом одним из сложных и нерешенных остается вопрос о выборе времени трансплантации печени для каждого конкретного пациента. Особенно остро встает эта проблема в условиях огромного дефицита донорских органов, который на настоящий момент является главным фактором, ограничивающим рост ортотопической трансплантации печени. В этих условиях широкое применение различных методов хирургической коррекции портальной гипертензии продолжает быть актуальным. Из множества существующих методов лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода наиболее радикальными признаны различные варианты портокавального шунтирования, которые обеспечивают надежное предупреждение рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений и демонстрируют удовлетворительные сроки выживания пациентов.

Тем не менее выбор оптимального объема хирургической помощи больному с хроническим диффузным заболеванием печени должен осуществляться в соответствии с тяжестью гепатоцеллюлярной дисфункции. Прогностическая система Child-Pugh, определяющая вероятность развития летального исхода, считается важным компонентом оценки состояния пациентов с циррозом печени и текущей тактики лечения. Однако она имеет и свои недостатки. К последним относят субъективность клинических параметров (энцефалопатия, асцит, питательный статус и ограничение познавательных способностей). Все это отражается на низкой чувствительности и специфичности данной модели. С недавнего времени широко используют систему оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD. Последняя была разработана для прогнозирования выживаемости больных циррозом печени, подвергшихся трансплантационному внутрипеченочному

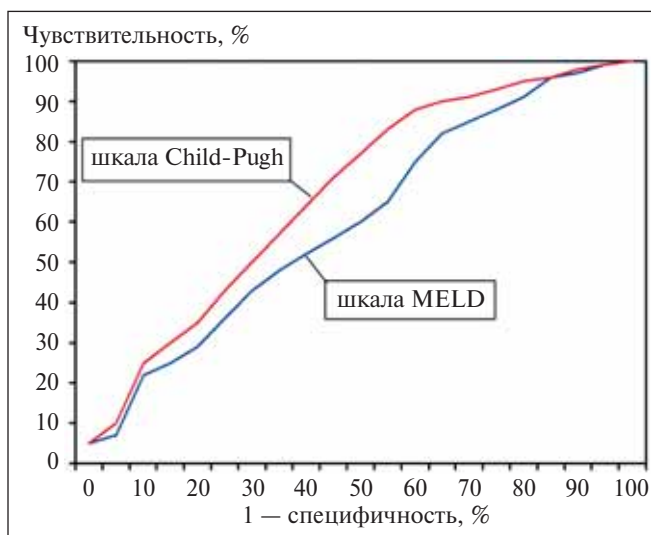


Рис. 7. ROC-кривые прогностических шкал Child-Pugh и MELD

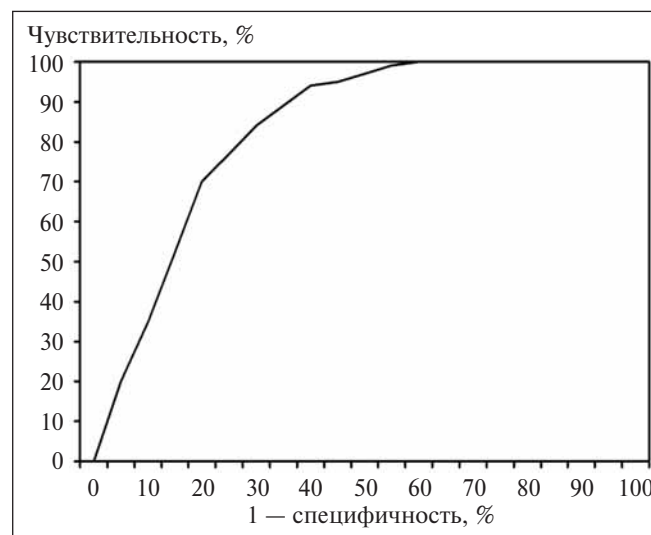


Рис. 8. ROC-кривая модели факторов риска для выживаемости после портокавального шунтирования

ченочному шунтированию. Однако данные ряда зарубежных авторов, а также результаты настоящего исследования показывают также невысокую чувствительность этой шкалы.

Одним из перспективных направлений в оценке функциональных резервов печени и степени ее дисфункции является применение количественных клиренс-тестов и особенно комбинации результатов динамических проб с биохимическими и гемодинамическими показателями.

Заключение

Таким образом, селективное и парциальное портосистемное шунтирование при компенсированной и субкомпенсированной функции печени у больных циррозом позволяют добиться удовлетворительных показателей выживаемости. Пациенты с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью должны рассматриваться кандидатами для постановки на «лист ожидания» трансплантации печени.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Готье С.В. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты. В сб.: «50 лекций по хирургии». Под ред. В.С. Савельева. М.: Трида-Х, 2004. с. 436—51.

2. Amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332—51.

3. Константинов Б.А., Готье С.В. Трансплантация печени в России:

проблемы, перспективы ближайшего десятилетия. *Анн хирург гепатол* 1998;3(2):119—21.

4. Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени. *Хирургия* 2006;(3):72—7.

5. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver trans-

plant waiting list. *Transplantation* 1998;66:956—62.

6. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. *Анн хирург гепатол* 2007;12(2):8—15.

7. Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Журавель С.В. и др. Принципы отбора больных для трансплантации печени. *Хирург* 2005;(2):32—9.

Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт как этап подготовки к трансплантации печени

П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, М.И. Генералов, И.О. Руткин, О.А. Герасимова, Ф.К. Жеребцов

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Transjugular intrahepatic portocaval shunting as a preparation phase for liver transplantation

P.G. Tarazov, D.A. Granov, A.A. Polikarpov, M.I. Generalov, I.O. Rutkin, O.A. Gerasimova, F.K. Zhrebtsov

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

Objective: to assess the first results of transjugular intrahepatic portocaval shunting (TIPS) as a technique for preventing portal hypertension complications in patients in the period of waiting for a donor liver.

Subjects and methods. TIPS was performed in 6 patients on the list of waiting for orthotopic liver transplantation (OLT). The indications for TIPS were current (n=1) or high-risk recurrent hemorrhages from the esophageal varices and stomach (n=4) and diuretic-resistant ascitis (n=1).

Results. TIPS was successfully carried out in all the patients. The portovenous gradient was reduced by 2—3 times (to 9—12 mm Hg). A further follow-up revealed recurrent varicose hemorrhage or ascitis in none patients. Doppler study indicated that the shunt showed a good function. OLT was successfully made in 3 patients 2, 8, and 19 months after TIPS; one female patient had been waiting for OLT for 5 months; 2 patients died from sepsis and hepatic failure following 1 and 5 months, respectively.

Conclusion. The first results suggest that in patients with hepatic cirrhosis complicated with portal hypertension, TIPS can be regarded as a safety bridge while waiting for a donor liver.

Key words: portocaval shunt, intervention radiology, hepatic cirrhosis, portal hypertension, orthotopic liver transplantation.

Введение

Идею создания чрескожного трансъюгулярного портосистемного шунта (transjugular intrahepatic portosystemic shunt — TIPS) как метода лечения портальной гипертензии предложили в 1969 г. J. Rösch и соавт. [1]. Первый TIPS с баллонной дилатацией внутрипеченочного канала применили в 1982 г. R. Colapinto и соавт. [2], с установкой стента — M. Rösslle и соавт. в 1988 г. [3].

К настоящему времени методика TIPS получила широкое распространение в качестве малоинвазивной альтернативы хирургическому лечению таких осложне-

ний портальной гипертензии, как кровотечение из гастроэзофагеальных варикозно-расширенных вен (ВРВ) и резистентный асцит [4—6]. TIPS также используют у больных, которым планируется выполнить ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), для снижения риска осложнений в период ожидания донорского органа [7—9].

В нашей стране некоторые клиники имеют опыт наложения TIPS у 18 [10] и даже 53 больных [11], однако сообщения о целенаправленном применении этой процедуры у пациентов, ожидающих ОТП, отсутствуют.