

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.36-089.87-06:616.36-007.23-07-089

О. А. Кротова, Д. А. Гранов, И. О. Руткин

СИНДРОМ «НЕДОСТАТОЧНОГО РАЗМЕРА ПЕЧЕНИ» ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФРАГМЕНТА ПЕЧЕНИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (дир. — академик РАМН А. М. Гранов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: резекция печени, трансплантация фрагмента печени, регенерация печени, гиперперфузия печени, портосистемное шунтирование.

Введение. На сегодняшний день во всем мире трансплантация является общепринятым методом лечения необратимых диффузных и очаговых заболеваний печени. Основными показаниями для выполнения этой операции являются циррозы различной этиологии, первичные холестатические заболевания, врожденные нарушения метаболизма и некоторые виды опухолей. Недостаток донорских органов был и остается стимулом для развития таких направлений, как пересадка фрагмента печени от живого родственного донора (LDLT) и использование одного донорского органа для двух реципиентов (split-transplantation, SLT). Две последние методики наиболее часто применяются в детской практике [3, 6, 11, 28, 29].

Исторически LDLT впервые была выполнена в Бразилии [31] и Австралии [34]. Дальнейшее развитие идея получила в Чикаго (США), где под руководством С. Broelsch LDLT была введена в клиническую практику в рамках педиатрической трансплантационной программы [16]. Бурное развитие методики LDLT получила в Японии и странах Азии, поскольку, до недавнего времени, в этом регионе трансплантация печени от трупного донора была невозможна по ряду этических причин [6, 10, 36]. В России первая отечественная программа родственной трансплантации печени стартовала в 1997 г. под руководством проф. С. В. Готье [3].

Пересадка частей одной трупной печени двум реципиентам, split-трансплантация, практически одновременно была произведена в 1988 г. R. Pichlmaier (Германия) и H. Bismut (Франция) [25, 30]. Согласно этой методике, донорский орган разделяется таким образом, что левая часть (II, III сегменты) пересаживается реципиенту детского возраста, правая часть (сегмент I, IV, V–VIII) пересаживается взрослому реципиенту [25, 29, 30]. В Европе количество трансплантаций печени с использованием расщепленного органа постоянно увеличивается и в 2009 г. составило 8% от всех выполненных трансплантаций печени [15]. В России на 2009 г. выполнено четыре таких операции.

Одним из лимитирующих факторов при LDLT и SLT является критический объем паренхимы печени, необходимый для обеспечения функции трансплантата.

Несмотря на оптимистичные результаты трансплантации печени при опухолевом поражении, хирургическая резекция,

в большинстве случаев, остается методом выбора и единственным способом, позволяющим добиться радикального излечения и длительной выживаемости пациентов. Локализация и размеры новообразования, особенности сосудистого строения печени, а также стремление хирурга к радикальному удалению опухоли диктуют необходимость выполнения обширных резекций печени. По данным различных авторов [1, 2, 7, 11, 13], объем удаляемой паренхимы печени при обширных резекциях может составлять 50–80% от общего ее объема. Поэтому проблема недостаточного размера остающейся части печени крайне актуальна при выполнении обширных резекций. Важным прогностическим критерием, определяющим успешность лечения при опухолевом поражении печени, является достаточный объем остающейся паренхимы (future remnant liver, FRL), составляющий минимум 25% от общего ее объема при нормальной и 40% при нарушенной функции печени [4, 5].

При этом следует учитывать индекс GBWR (Graft-to-Body-Weight-Ratio), который представляет собой отношение массы трансплантата к массе тела реципиента. Так, для реципиента с массой тела 70 кг масса трансплантата должна составлять минимум 560 г, GBWR — 0,8%. Если индекс GBWR менее 0,8%, то достоверно повышается риск возникновения печеночной недостаточности в послеоперационном периоде, что значительно увеличивает послеоперационную летальность [15, 20, 37].

Синдром недостаточного размера печени после резекций и частичной трансплантации развивается при несоответствии между потребностями организма и функциональными возможностями оставшейся паренхимы печени/трансплантата. Совокупность таких клинических симптомов в послеоперационном периоде, как коагулопатия, длительный холестаз, резистентный асцит, энцефалопатия и прочие проявления дисфункции печени, объединены в зарубежной литературе в понятие синдром недостаточного размера печени (small-for-size syndrome, SFSS) [17, 21, 36]. В отечественной литературе для описания такого осложнения после трансплантации фрагмента печени используется термин «синдром недостаточного размера трансплантата», а после обширных резекций печени говорят о недостаточном размере или объеме остающегося фрагмента печени [5, 11].

Патогенез синдрома недостаточного размера печени (SFSS). Патогенез развития синдрома недостаточного объема печени сложен, определяется многими факторами и до конца не изучен. С одной стороны, следует выделить причины,

связанные с состоянием трансплантата или оставшейся части печени при обширных резекциях: масса трансплантата или остающейся части печени; исходное состояние паренхимы печени; способность к регенерации; ишемические и реперфузионные повреждения. С другой стороны — немаловажными являются причины, связанные с состоянием пациента, подвергнувшегося операции: общий статус пациента; характер течения основного заболевания; цирроз и портальная гипертензия; индивидуальные иммунологические реакции.

Размер трансплантата и качество паренхимы печени. Здоровая печень содержит значительно больший объем клеточной массы, чем нужно для обеспечения нормальной функции. Печень является, в некотором роде, уникальным органом по наличию компенсаторных механизмов. Это делает возможным выполнение обширных резекций и трансплантации фрагмента печени.

По данным различных авторов, остаточный объем печени, необходимый для обеспечения нормальной функции, весьма вариабелен и в ряде случаев не превышает 20% от общего объема печени, с благоприятным исходом операции [7, 11–13].

При этом, в этих наблюдениях большое значение имеет исходное состояние паренхимы печени. Несмотря на казалось бы благоприятные результаты биохимических тестов, денситометрический анализ при компьютерной томографии позволяет выявить пациентов с исходно скомпрометированной паренхимой (жировая дистрофия печени, гемохроматоз, цирроз). Жировая дистрофия печени (стеатоз) является фактором риска для развития первично нефункционирующего трансплантата либо может привести к развитию печеночной недостаточности после обширных резекций печени. Механизм развития дисфункции паренхимы печени с жировой дистрофией сложен и до конца не ясен. С одной стороны, наличие стеатоза обуславливает повреждение клеток при холодовой ишемии путем затвердевания частиц жира внутри гепатоцита, а также вызывает изменения в микроциркуляторном русле [11, 14]. С другой стороны — наличие «жировых» клеток уменьшает процентное содержание нормальных гепатоцитов. Так, например, если предполагаемый трансплантат (V–VIII сегменты) с массой 600 г имеет процентное содержание жира 15%, то объем функционирующей паренхимы печени будет составлять 510 г. GBWR для реципиента с массой тела 70 кг составит 0,7%, что может оказаться недостаточным для обеспечения функциональных потребностей организма в послеоперационном периоде [15].

Механизмы регенерации паренхимы печени. Функциональный дефицит, обусловленный уменьшением количества печеночной паренхимы, вызывает стимуляцию пролиферативных процессов в печени. Уровень пролиферативной активности зависит от объема резекции, наблюдается прямая зависимость между объемом резекции и темпом регенерации паренхимы печени. Экспериментальные исследования показали, что митотическая активность гепатоцитов снижена в 1-е сутки после операции, и ткань печени в этот период испытывает значительный энергетический недостаток. Уже на 2-е сутки после операции отмечаются повышение митотической активности гепатоцитов и увеличение синтеза ДНК [7, 11]. Однако при превышении предельно допустимого объема резекции, в условиях удаления 80–95% массы печени, наблюдается десинхронизация вступления клеток в митоз, и большая часть гепатоцитов не способны к синтезу ДНК и к митотическому делению [12]. Известно также, что ткань печени отвечает на метаболические команды, переданные

посредством гормонов, цитокинов, факторов роста и нервной регуляции [12, 26, 27]. Важными индукторами регенерации являются интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF); одновременно ИЛ-6 тормозит апоптоз [15, 18].

Портальная гиперперфузия, ишемия и постреперфузионное повреждение паренхимы. Сложность проблемы «small-for-size» заключается не только в недостаточном объеме функционирующей паренхимы, но и в несоответствии между портальным притоком к культе печени и венозным оттоком от нее. Возникающая при этом портальная гиперперфузия, по мнению многих авторов, является основным механизмом повреждения клеток печени и развития SFSS [21, 37]. Перегрузка портального русла приводит к вазоспазму, клеточному отеку, повреждению эндотелия и, в конечном итоге, к ишемическому повреждению синусоидов. Известно, что портальная гиперперфузия сопровождается снижением артериального кровотока по печеночной артерии, что приводит к ишемии портальных трактов, холестазу и, как следствие, к печеночной недостаточности или к потере трансплантата [8, 19, 24]. Длительная холодовая и тепловая ишемия оказывает также неблагоприятное воздействие на состояние трансплантата. Наибольшее повреждающее действие длительная холодовая ишемия оказывает на печень с жировой дистрофией [14].

Длительность пережата печечно-двенадцатиперстной связки во время обширных резекций печени может варьировать в зависимости от конкретной хирургической ситуации. Литературные данные свидетельствуют о том, что чем дольше период ишемии, тем более выраженные реперфузионные повреждения паренхимы печени [11, 13]. Одним из ведущих механизмов повреждения является токсическое воздействие свободных радикалов на клеточную стенку. Воздействие свободных радикалов вызывает повреждение липидов клеточной стенки, ведет к разрушению клеточных мембран и, в конечном итоге, к дезинтеграции рецепторной и ферментативной функции клетки. Морфологически указанные повреждения характеризуются как воспаление, некроз, апоптоз. Поскольку механизмы повреждения оперированной и трансплантированной печени в основном сходны, аналогичные изменения наблюдаются при длительной тепловой ишемии при трансплантации печени [11, 17, 26]. Исследования последних лет отводят ведущую роль реперфузионным повреждениям паренхимы и, в частности, воздействию свободных радикалов в патогенезе развития SFSS после обширных резекций и трансплантаций [15, 38].

Исходный статус пациента и проведенное лечение. Немаловажное значение для благоприятного исхода операции имеет исходный статус пациента. Широко известно о снижении функциональных резервов различных органов и систем у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Значительная часть пациентов с циррозом печени (преимущественно алкогольной этиологии) имеют недостаточное питание, что негативно сказывается на синтетической и детоксикационных функциях печени. Пациенты с метаболическим синдромом, включающим ожирение, сахарный диабет, гипертонию, в большей степени подвержены развитию реперфузионных осложнений вследствие нарушения микроциркуляции. Клинические проявления основного заболевания (чаще всего цирроз печени различной этиологии), портальная гипертензия, возраст, сопутствующие заболевания зачастую выступают на передний план в развитии функциональных послеоперационных осложнений [38].

Важной составляющей послеоперационного периода после трансплантации печени является обязательная медикаментозная иммуносупрессия. Каскад непрогнозируемых индивидуальных иммунологических реакций в некоторых случаях может привести к дисфункции или даже потере трансплантата, поэтому, в зависимости от конкретной клинической ситуации, необходимо стремиться к индивидуальному иммуносупрессивному сопровождению и своевременно реагировать на изменяющиеся условия со стороны иммунной системы пациента и пересаженного органа [10, 11, 15, 18].

Профилактика и лечение SFSS. Для предотвращения развития SFSS рациональным является тщательное планирование предстоящего оперативного вмешательства. Компьютерная томография с денситометрическим и волюметрическим анализом, а также методики построения трехмерных реконструкций являются на сегодняшний день неотъемлемой частью планирования оперативного вмешательства на печени, включая трансплантацию полноразмерной и расщепленной печени [23]. Волюметрический анализ паренхимы применяют для расчета объемов трансплантата и остающейся паренхимы при родственной трансплантации печени и обширных резекциях печени, а также трансплантируемых долей печени при сплит-трансплантации [33]. Кроме того, компьютерная томография на дооперационном этапе позволяет выявить функционирующие портосистемные шунты и сосудистые коллатерали, что может иметь значение при планировании хирургической коррекции портальной гипертензии [23]. Денситометрический анализ при компьютерной томографии выявляет диффузные изменения печени вследствие цирроза, жировой инфильтрации, накопления железа. Пункционная биопсия в предоперационном периоде позволяет точно установить процентное содержание жира в паренхиме и, тем самым, определить пригодность печени для трансплантации.

По данным различных авторов [17, 21, 24, 36], для предотвращения и купирования SFSS используются различные интервенционные и хирургические методики.

Уже в 1920 г. P. Rous и L. D. Larimore показали, что кровоток по воротной вене ответствен за регенерацию печени: лигирование ветви воротной вены у кроликов приводило к сморщиванию соответствующей и гипертрофии контралатеральной доли. Дальнейшие многочисленные исследования показали, что процедура предоперационной эмболизации воротной вены при предстоящем оперативном вмешательстве приводит к компенсаторной гипертрофии контралатеральной доли (или сегментов) печени, что позволяет улучшить индекс FRL и минимизировать риск возможных послеоперационных осложнений [4, 5, 13].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет свидетельствуют, что сохраняющаяся портальная гипертензия и, как следствие, гиперперфузия паренхимы печени после резекций и трансплантаций одна из основных причин развития SFSS. Целью хирургических методик для профилактики и лечения SFSS является уменьшение портального кровотока к печени и обеспечение адекватного оттока от нее. Портальная гиперперфузия может быть значительно редуцирована путем портосистемного шунтирования. В 1877 г. отечественный хирург Н. В. Экк впервые выполнил portoкавальное шунтирование на собаках [32]. До настоящего времени формирование портосистемного шунта (временного или постоянного) является одним из наиболее эффективных способов купирования портальной гипертензии.

Для редукации портальной гиперперфузии при трансплантации фрагмента печени рядом авторов [36, 37] предлагается методика формирования парциального portoкавального шунта с транспозицией контралатеральной долевой портальной вены и формированием анастомоза с НПВ реципиента. Так, в случае трансплантата правой доли печени анастомоз «конец в бок» формируют между левой долевой портальной веной и НПВ реципиента. Портальная реконструкция формируется обычным способом, «конец в конец». Важным моментом при подготовке трансплантата является достаточность длины контралатеральной портальной ветви для формирования анастомоза [37].

Формирование спленоренального шунта, если он не сформировался естественным образом, также способствует редукации портального кровотока.

Следствием портальной гиперперфузии в послеоперационном периоде может стать развитие «синдрома обкрадывания» (steal syndrome), заключающегося в снижении артериального кровотока по печеночной артерии, с преобладанием кровотока по селезеночной артерии. Эмболизация селезеночной артерии в послеоперационном периоде или интраоперационное ее лигирование применяют для предотвращения синдрома обкрадывания и обеспечения адекватного артериального кровоснабжения трансплантата [8, 21].

Заключение. SFSS является грозным осложнением после трансплантации фрагмента печени и обширных резекций печени. Совокупность хирургических, метаболических и иммунологических осложнений может привести к дисфункции или потере трансплантата, либо к печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом, в случае расширенной резекции печени. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что диагностические и лечебные мероприятия должны быть максимально направлены на предотвращение развития SFSS. Разработанные на сегодняшний день лечебные концепции, преимущественно, основываются на коррекции портального и артериального кровотоков. Тщательное изучение всех звеньев патогенеза открывает новые перспективы развития лечебной тактики для предотвращения и коррекции SFSS.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альперович Б. И. Хирургия очаговых поражений печени // Бюл. сибирск. мед. — 2002. — № 1. — С. 20–25.
2. Гальперин Э. И., Дюжева Т. Г., Платонова Л. В. и др. Уменьшение повреждения печени при ее обширной резекции и токсическом поражении (экспериментальное исследование) // Анн. хир. гепатол. — 2008. — № 1. — С. 51–55.
3. Готье С. В. Трансплантация печени от живого родственного донора // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. — 1999. — № 4. — С. 3–9.
4. Гранов А. М., Давыдов М. И. Интервенционная радиология в онкологии. — СПб.: Фолиант, 2007. — 344 с.
5. Гранов Д. А., Таразов П. Г. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. — СПб.: Фолиант, 2002. — 288 с.
6. Ефанов М. Г., Кубышкин В. А., Вишневский В. А. и др. Пересадка печени от живого донора взрослому реципиенту: состояние проблемы // Анн. хир. гепатол. — 2006. — № 1. — С. 89–96.
7. Корнилов Н. Г., Чикотеев С. П., Прокопьев М. В., Лепехова С. А. Обширные резекции печени (экспериментальное обоснование и клинический опыт) // Анн. хир. гепатол. — 2008. — № 1. — С. 47–50.

8. Руткин И. О., Таразов П. Г., Гранов Д. А. Возможности эмболизации селезеночной артерии в лечении «синдрома обкрадывания» после ортотопической трансплантации печени // Трансплантология. — 2010. — № 1. — С. 26–29.
9. Скипенко О. Г., Мовчун А. А. Технологические аспекты подготовки печени уменьшенных размеров и расщепленной печени // Анналы РНЦХ. — 2000. — № 9. — С. 35–42.
10. Хубутия М. Ш., Чжао А. В., Шадрин К. Б. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. — 2009. — № 2. — С. 60–65.
11. Цирульников О. М. Печень в ранние сроки после обширных резекций и трансплантации: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 242 с.
12. Чикотеев С. П., Плеханов А. Н., Корнилов Н. Г. Современные взгляды на регенерацию печени // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 59–62.
13. Шапкин В. С. Предельно большие резекции печени в клинике // Клини. хир. — 1963. — № 10. — С. 6–9.
14. Behrns K. E., Tsiotos G. G., DeSouza N. E. et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection // J. Gastrointestinal Surg. — 1998. — Vol. 2. — P. 292–298.
15. Berlakovich G. A. Lebendspende-Lebertransplantation — auch ein unpaares Organ ist teilbar // J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. — 2004. — Vol. 3. — P. 53–60.
16. Broelsch C. E., Whittington P. F., Emond J. C. et al. Liver transplantation in children from living related donors // Ann. Surg. — 1991. — Vol. 214. — P. 428–439.
17. Dahm F., Georgiev P., Clavien P. Small-for-Size Syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications // Am. J. Transpl. — 2005. — Vol. 5. — P. 2605–2610.
18. Diehl A. M. Cytokine regulation of liver injury and repair // Immunol. Rev. — 2000. — Vol. 174. — P. 160–171.
19. Eguchi S. Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation // Liver Transpl. — 2003. — Vol. 9. — P. 547–551.
20. Hill M. J., Hughes M., Jie T. et al. Graft Weight/Recipient Weight Ratio: How well does it predict outcome after partial liver transplants? // Liver Transpl. — 2009. — Vol. 15. — P. 1056–1062.
21. Humar A., Beissel J., Crotteau S. et al. Delayed splenic artery occlusion for treatment of established small-for-size syndrome after partial liver transplantation // Liver Transpl. — 2009. — Vol. 15. — P. 163–168.
22. Klupp J., Kohler S., Pascher A., Neuhaus P. Liver transplantation as ultimate tool to treat portal hypertension // Dig. Dis. — 2005. — Vol. 23. — P. 65–71.
23. Lang H., Radtke A., Lui C. et al. Extended left hepatectomy- modified operation planning based on three-dimensional visualization of liver anatomy // Langenbecks Arch. Surg. — 2004. — Vol. 389. — P. 306–310.
24. Lo C. M., Liu C. L., Fan S. T. Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation // Liver Transpl. — 2003. — Vol. 9. — P. 626.
25. Malago M., Rogiers X., Broelsch C. E. Liver splitting and living donor techniques // British Medical Bull. — 1997. — Vol. 4. — P. 860–867.
26. Marcos A., Fisher R. A., Ham J. M. et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation // Transplantation. — 2000. — Vol. 69. — P. 1375.
27. Markus P. M., König S., Liersch T. et al. Die Leberregeneration // Onkologie. — 2000. — Bd. 6. — S. 348–355.
28. Millis J. M., Cronin D. C., Brady L. M. et al. Primary living-donor liver transplantation at the University of Chicago: technical aspects of the first 104 recipients // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232. — P. 104–111.
29. Müller S. A., Mehrabi A., Schmied B. M. et al. Partial liver transplantation-living donor liver transplantation and split liver transplantation // Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. — Vol. 22. (Suppl. 8). — P. 13–22.
30. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G. et al. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) — Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation // Langenbecks Arch. Chir. — 1988. — Bd. 373. — S. 127–130.
31. Raia S., Nery J. R., Mies S. Liver transplantation from live donors // Lancet. — 1989. — Vol. 2. — P. 497.
32. (Sherlok Sh., Duli Dzh.) Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-мед, 2002. — С. 197.
33. Schroeder T., Ruehm S. Bildgebende Diagnostik bei Lebertransplantationen. Präoperative Evaluierung und postoperative Komplikationen // Radiologe. — 2005. — Bd. 45. — S. 34–43.
34. Strong R. W., Lynch S. V., Ong T. H. et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1505.
35. Todo S., Furukawa H., Jin M. B., Shimamura T. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Japan // Liver Transpl. — 2000. — Vol. 8. (Suppl. 2). — P. 66–72.
36. Troisi R., Ricciardi S., Smeets P. et al. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation // Am. J. Transpl. — 2005. — Vol. 5. — P. 1397–1404.
37. Yamada T., Tanaka K., Uryuhara K. et al. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation // Am. J. Transpl. — 2008. — Vol. 8. — P. 847–853.
38. Zapletal Ch., Gollig M., Bechstein W. O. Spenderfaktoren des Ischämie/Reperfusionsschadens // Transplant. Linc. — 2005. — Bd. 10. — S. 3–14.

Поступила в редакцию 28.02.2012 г.