

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРИОДА "ХОЛОДНОЙ" ИШЕМИИ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ И ТЯЖЕСТЬЮ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЕЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Искандаров Эмиль Алимамед оглы, А. Г. Хандога

Научный центр хирургии имени акад. М. А. Топчибашева, г. Баку, Республика Азербайджан

CORRELATIONAL RELATIONSHIP BETWEEN DURATION OF A "COLD" ISCHEMIA PERIOD, THROMBOCYTOPENIA AND SEVERITY OF A HEPATIC REPERFUSIVE DAMAGE IN PATIENTS AFTER ITS TRANSPLANTATION

Iskandarov Emil Alimamed ogli, A. G. Khandoga

В настоящее время отмечено увеличение числа больных, у которых выявляют цирроз печени. Единственным радикальным методом лечения таких больных является ТП [1, 2]. Во многих клиниках мира осуществляют ТП от больных после смерти головного мозга. В период от изъятия печени от донора до ее пересадки реципиенту печень помещают в консервирующий раствор, его называют периодом "холодной" ишемии. После имплантации в организм донора происходит кратковременная "теплая" ишемия, которая после наложения сосудистых анастомозов и восстановления кровообращения переходит в фазу реперфузии. Пересаженная печень подвергается патологическому воздействию ИРП, агрессивность которого чревата дисфункцией печени, а также отторжением трансплантата [3, 4].

Патогенез ИРП многофакторный, включает микроциркуляторные расстройства, отек синусоидальных клеток, активацию звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, избыточное выделение свободных радикалов и медиаторов воспаления. Вследствие отека эндотелиальных клеток, выделения адгезивных молекул и стаза в микроциркуляторном русле, тромбоциты задерживаются в синусоидных сосудах, что препятствует кровообращению, обуславливает гипоксию тканей [5, 6].

Реферат

Реперфузионное повреждение печени является одним из тяжелых осложнений после трансплантации печени (ТП), возникает сразу после включения донорского органа в кровообращение реципиента. Его считают одной из основных причин раннего отторжения трансплантата. Изучена связь между тромбоцитопенией у больного и продолжительностью периода "холодной" ишемии печени донора. Изменение микроциркуляции вследствие скопления тромбоцитов (секвестрация) в синусоидных сосудах является основной мишенью при ишемически—реперфузионном повреждении (ИРП) печени. В первые дни после ТП количество тромбоцитов уменьшается, установлена корреляционная связь этого процесса с продолжительностью периода "холодной" ишемии и функциональной активностью пересаженной печени.

Ключевые слова: печень; трансплантация; реперфузионное повреждение; тромбоцитопения; микроциркуляция.

Abstract

Reperfusion hepatic damage, one of the severe complications after hepatic transplantation, occurs immediately after inclusion of the donor organ into the blood circulation of a recipient. It is considered one of principal causes of early rejection of the transplant. Connection between thrombocytopenia in a patient and duration of period of a donor's "cold" hepatic ischemia was studied. The changes in microcirculation due to the thrombocytes accumulation (sequestration) in a sinusoid vessels constitutes a main target in the ischemic—reperfusion damage of the liver. During the first days after hepatic transplantation the thrombocytes quantity have reduced, the correlation dependence between this process and duration of a "cold" ischemia and functional activity of a liver transplanted was established.

Key words: liver; transplantation; reperfusion damage; thrombocytopenia; microcirculation.

При скоплении тромбоцитов в синусоидных сосудах возникает микровазкулярный тромбоз, а цитокины, синтезируемые в большом количестве, ускоряют гибель клетки. Тромбоцитопению считают одним из основных факторов, связывающих различные звенья патогенеза ИРП. С клинической точки зрения, тромбоцитопения может быть причиной возникновения кровотечения. С другой стороны, переливание

тромбоцитной массы может обусловить тромбоз сосудов и прекращение кровоснабжения пересаженной печени [7, 8].

Перечисленные данные доказывают, что ИРП является актуальной проблемой гепатобилиарной хирургии. Угроза возникновения тромбоцитопении у больных после ТП требует тщательного контроля системы свертывания крови. Прогнозирование степени тромбоцитопении

пении имеет важное научное и клиническое значение. Продолжительность периода "холодной" ишемии непосредственно влияет на тяжесть микроциркуляторных нарушений в фазе реперфузии, а также может быть связана со скоплением тромбоцитов в вокругсинусоидном пространстве.

Цель исследования: изучить корреляционную взаимосвязь между продолжительностью периода "холодной" ишемии трансплантата, степенью тромбоцитопении и тяжестью ИРП у больных после ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 35 больных, которым произведена ТП в 2011 г. в Университетской клинике (Мюнхен, Германия). Изучены антропометрические данные реципиентов, продолжительность периода "холодной" ишемии, объем циркулирующей крови в печеночной артерии и воротной вене после ТП, гемодинамические параметры, анализ крови, продолжительность лечения в палате интенсивной терапии, переливание препаратов крови. Трансфузию концентрата тромбоцитов (КТ) учитывали так: 1 КТ соответствует около 30 000 тромбоцитов в 1 мл циркулирующей крови. После операции оценивали MELD (Model for End Liver Disease), частоту осложнений, причины повторной ТП, продолжительность дожития больного. В зависимости от длительности периода "холодной" ишемии больные рандомизированным способом распределены на три группы: у 7 больных (1-я группа) она составила 5 — 8 ч, у 19 (2-я группа) — 9 — 10 ч, у 9 (3-я группа) — 11 — 13 ч. В первые 3 сут после ТП определяли количество тромбоцитов и маркеры агрессивности ИРП: максимальную активность АЛТ и АСТ, а также содержание V фактора системы свертывания крови в группах больных.

Общие и специфические параметры были распределены в таблицах Excel. Исследованные параметры изучали в сравнении по группам.

Статистическая обработка материала и установление возможной корреляции показателей проведены с помощью программы SPSS 11 на базе IBM.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После ТП количество тромбоцитов начало уменьшаться: в 1-е сутки — в 1,4 раза — до $(83,3 \pm 8,2) \times 10^3$ в 1 мкл ($p < 0,05$); на 2-е сутки — в 1,7 раза — до $(66,4 \pm 8,2) \times 10^3$ в 1 мкл ($p < 0,001$); на 3-и сутки — в 1,8 раза — до $(62,1 \pm 5,8) \times 10^3$ в 1 мкл ($p < 0,001$) по сравнению с показателем до операции. У $(94,7 \pm 3,6)\%$ пациентов в 1-е сутки после ТП наблюдали тромбоцитопению, только у 2 больных количество тромбоцитов было в пределах нормы.

В каждой группе вычисляли различия количества тромбоцитов в 1-е сутки после ТП и до вмешательства ("процент уменьшения"). В 1-й группе количество тромбоцитов уменьшилось в 1-е сутки — на $(40 \pm 13)\%$; на 2-е сутки — на $(39 \pm 14)\%$; на 3-и сутки — на $(51 \pm 17)\%$; во 2-й группе — соответственно на (51 ± 7) , (74 ± 6) и $(78 \pm 8)\%$; в 3-й группе — на (58 ± 7) , (84 ± 19) и $(83 \pm 15)\%$. В 1-й группе "процент уменьшения" был умеренным по сравнению с таковым в других группах.

При анализе активности специфических печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) между пиком активности этих ферментов и "процентом уменьшения" количества тромбоцитов установлена непрямая корреляция, то есть, чем больше "процент уменьшения" количества тромбоцитов до и после ТП, тем большее количество клеток скопилось в синусоидных сосудах. Закупорка микрокапилляров тромбоцитами способствовала увеличению тяжести ИРП.

Синтез фактора V системы свертывания крови является специфическим маркером функциональной активности печени, а уменьшение концентрации этого фактора свидетельствует о гепатоцеллюлярном повреждении. При изучении концентрации фактора V в крови до трансплантации и в первые 3 сут по-

сле нее установлено, что наименьшей она была у больных 3-й группы. Во 2-й группе отмечена тенденция к увеличению синтеза фактора V, на 3-и сутки его концентрация превышала таковую в 1-й группе.

Тромбоциты являются основным фактором системы свертывания крови, помимо этого, они участвуют в воспалительных реакциях, ангиогенезе, регенерации тканей. В проведенных нами раннее исследованиях в экспериментальных условиях *in vivo* мы доказали, что тромбоциты, независимо от лейкоцитов, играют важную роль в ИРП печени. Тромбоциты путем высвобождения реактивных продуктов агрессивно влияют на ткань печени, которая уже пострадала в фазе ишемии. Секвестрация тромбоцитов в вокругсинусоидном пространстве, интеграция с эндотелиальными клетками обуславливают усугубление микроциркуляторных расстройств. Селективная блокада интраваскулярной аккумуляции тромбоцитов в печени позволяет предотвратить распространение отека в интерстициальной клетчатке, улучшить перфузию синусоидных сосудов, минимизировать агрессивность гепатоцеллюлярного повреждения [6, 7].

Эндотелиальные клетки венул печени селектируют адгезивный протеин — P-селектин, который обуславливает адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам в ранних фазах ИРП. В проведенных нами *in vivo* исследованиях отмечено, что, если адгезию тромбоцитов к эндотелию артериол и венул провоцирует P-селектин, то в синусоидных сосудах аккумуляция тромбоцитов является процессом независимым. Суть такого результата в том, что тромбоциты следует рассматривать как потенциальные клетки воспаления, которые играют важную роль в ИРП печени [8].

Полученные в экспериментальных исследованиях результаты были подтверждены на клиническом материале. Тромбоциты, скопившиеся в синусоидных сосудах в ранних фазах ИРП, с одной стороны, способствовали прогрессированию микроциркуляторных нарушений, с

другой, поддерживали воспалительные реакции, что проявлялось повышением активности печеночных ферментов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии корреляционной связи

между продолжительностью периода "холодной" ишемии и уменьшением количества тромбоцитов в 1—е сутки после ТП. Секвестрация тромбоцитов в ранние сроки после ТП является маркером агрессивнос-

ти ИРП. Ее обнаружение требует соответствующих мер лечения ИРП после ТП, основной целью которых должна быть профилактика секвестрации тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moon D. Liver Transplantation / D. Moon, S. Lee // *Gut and Liver*. — 2009. — Vol. 3, N 3. — P. 145 — 165.
2. Ischemia—reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside / Y. Zhai, H. Petrowsky, J. C. Hong [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10, N 2. — P. 79—89.
3. Ramsay N. The reperfusion syndrome: Have we made any progress? / N. Ramsay // *Liver Transpl.* — 2008. — Vol. 14. — P. 412 — 414.
4. Vollmar B. The hepatic microcirculation: Mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair / B. Vollmar, M. D. Menger // *Physiol. Rev.* — 2009. — Vol. 89. — P. 1269 — 1339.
5. Pereboom I. T. Platelets in liver transplantation: friend or foe? / I. T. Pereboom, T. Lisman, R. J. Porte // *Liver Transpl.* — 2008. — Vol. 14, N 7. — P. 923 — 931.
6. Platelet—endothelial cell interactions during hepatic ischemia—reperfusion in vivo: a systematic analysis / A. Khandoga, P. Biberthaler, K. Messmer, F. Krombach // *Microvasc. Res.* — 2003. — Vol. 65. — P. 71 — 77.
7. Platelet adhesion mediated by fibrinogen—intercellular adhesion molecule—1 binding induces tissue injury in the postischemic liver in vivo / A. Khandoga, P. Biberthaler, G. Enders [et al.] // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 74, N 5. — P. 681 — 688.
8. P—selectin mediates platelet—endothelial cell interactions and reperfusion injury in the mouse liver in vivo / A. Khandoga, P. Biberthaler, G. Enders [et al.] // *Shock.* — 2002. — Vol. 18, N 6. — P. 529 — 535.

