

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2018 November;85(11):78-80.
DOI: 10.26779/2522-1396.2018.11.78

Перспективи розвитку трупної трансплантації печінки

М. І. Тутченко¹, Б. І. Слонецький², Д. В. Рудик¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Perspectives of development of cadaveric hepatic transplantation

M. I. Tutchenko¹, B. I. Slonecky², D. V. Rudyk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv,

²Shupyk National medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Пересадка печінки є методом вибору у лікуванні термінальних стадій захворювань печінки і гострої печінкової недостатності та потребує донорських органів, кількість яких щодо цих патологічних станів суттєво обмежена.

У 2014 р. у США було виконано близько 7200 трансплантацій печінки, із них близько 330 – від живого донора. У той же час понад 15 000 пацієнтів зареєстровано в листі очікування на трансплантацію.

У 1958 р. Francis Moore описав техніку ортотопічної трансплантації печінки, виконаної на собаках. Дослідження можливості пересадки печінки на собаках продовжив Thomas Starzl з Чикаго [1]. Свої перші повідомлення про пересадку печінки, виконану на собаках, він опублікував у 1960 р. Із понад 100 собак 10, яких лікували азатіоприном, прожили більш як 4 міс після пересадки печінки. Далі введення препарату було припинено. Декілька тварин прожили ще певний час, а одна собака померла через 10 років.

Т. Е. Starzl виконав першу трупну трансплантацію печінки людині у 1963 р. у Денвері. Наступні п'ять операцій, виконаних до 1967 р., не мали успіху, жоден із пацієнтів не прожив більше 23 діб. Упродовж зазначеного періоду дослідник опублікував ряд робіт, присвячених пошуку оптимізації ортотопічної трансплантації печінки [2].

У 1970 р. з уведенням у схему трансплантації імуносупресивної терапії (стероїдів та азатіоприну) частка реципієнтів, які жили впродовж року, зросла до 15%. Але трансплантація трупної печінки стала успішною починаючи з 1980 р. після запровадження в протокол лікування циклоспорину, в результаті чого зменшилася частота відторгнення донорського трансплантата організмом реципієнта. Наразі після ортотопічної пересадки печінки майже 83% реципієнтів живуть впродовж першого року і 75% – впродовж 5 років [3].

На сьогодні показання до ортотопічної трансплантації печінки у пацієнтів віком 60 – 70 років і старше розширені [4 – 6]. Крім того, збільшено й кількість донорів віком старше 60 років.

Біліарну реконструкцію вважають Ахіллесовою п'ятою трансплантації печінки. Ускладнення, пов'язані з жовчними шляхами, виникають досить часто, подовжують тривалість та вартість лікування, збільшують післяопераційну летальність. Якість життя пацієнтів знижується через необхідність виконання черезшкірних, ендоскопічних та хірургічних втручань.

Інфекція є загальним чинником виникнення ускладнень і смертності після виконання трансплантації печінки [7]. Суттєвими факторами ризику, що корелюють з біліарними ускладненнями [8, 9], вважають тромбоз печінкової артерії, гостре відторгнення, час холодової ішемії печінки і вікові параметри донора і реципієнта [10 – 13]. Ниркова недостатність спричиняє смертність після трансплантації незалежно від віку реципієнта [14, 15]. Розвиток пухлин та цитомегаловірусної патології після трансплантації печінки призводить у ряді спостережень до негативних результатів [16 – 18].

Хронічні захворювання печінки мають понад 29 мільйонів людей у Європі [19, 20] і більш як 300 мільйонів людей у світі, а цироз і портальна гіпертензія – це основні чинники прогресування захворювань [21 – 25].

Зростає частота розвитку цирозу, зумовленого ожирінням, у порівнянні з частотою цирозу алкогольної і вірусної етіології [26 – 28].

Стадії цирозу печінки за наявності варикозно розширених вен стравоходу та асцити можуть бути суттєвими підставами для прогнозування успішності ортотопічної трансплантації печінки з використанням шкали MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Ризики у пацієнтів з цирозом печінки суттєво зростають, якщо за шкалою MELD отримано значення нижче 15 балів [29].

Австрійськими асоціаціями гастроентерологів, трансплантологів, імунологів, гепатологів, трансфузіологів і генетиків розроблено ряд рекомендацій: показаннями до пересадки печінки є цироз печінки за Чайлдом–П'ю в стадії В або С або оцінка за шкалою MELD в 15 і більше балів; у хворих з оцінкою за шкалою MELD в 14 і менше ба-

лів показання до трансплантації печінки слід визначати індивідуально з урахуванням причин захворювання печінки; за наявності ускладнень цироз печінки потребує термінового лікування [30].

Останнім часом нові знання з патофізіології, діагностики і терапії цирозу та портальної гіпертензії сприяли суттєвому покращенню лікування пацієнтів з цими захворюваннями, зокрема, суттєво знижено летальність, спричинену ускладненнями, особливо кровотечею з вен стравоходу [31]. Водночас останній аналіз результатів спостереження за більш як 100 000 хворих з декомпенсованим цирозом печінки, виписаних після 30–денного лікування, показав, що смертність серед них була навіть вищою, ніж у попередні 10 років, тому припускають, що виписали хворих через безперспективність їх консервативного лікування [32]. Серед основних чинників смертності зазначають запалення та гостру або хронічну ниркову недостатність [33].

Стандартними методами діагностики цирозу, портальної гіпертензії і варикозних вен стравоходу є біопсія печінки, вимірювання градієнта печінкового тиску і ендоскопія [34]. Ущільнення печінки та селезінки визначають соноеластографічним методом.

Трансгюлярний черезпечінковий портосистемний шунт у пацієнтів з нерифрактерним асцитом збільшує тривалість життя на 40% у порівнянні зі стандартною медикаментозною терапією [35].

Гостра шлунково–кишкова кровотеча може бути смертельною для пацієнтів з цирозом печінки, особливо коли він супроводжується асцитом та енцефалопатією. Метою лікування будь–якої кровотечі є корекція гіповолемії, досягнення гемостазу, запобігання розвитку рецидиву кровотечі, ускладнень, зумовлених кровотечею [36 – 41].

Трупна трансплантація у дорослих в Україні залишається складною і досі ще нерозв'язаною проблемою. Успішну трансплантацію печінки від неживого донора було виконано в 1994 р. в Запоріжжі [42]. Трансплантацію печінки від живого донора успішно виконують в Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова [43].

Новий Закон України "Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині", ухвалений Верховною Радою України 17 травня 2018 р. та підписаний Президентом України 19 червня 2018 р., уможливило більш реальне виконання трупної трансплантації, адже ним передбачена презумпція незгоди, коли матеріал для пересадки може бути отриманий з тіла померлої особи лише в тому разі, якщо вона за життя дала згоду на це, а згідно зі статтею 16 закону кожна повнолітня дієздатна особа має право надати письмову згоду або незгоду на вилучення анатомічних матеріалів з її тіла для трансплантації та/або виготовлення біоімплантантів після її смерті.

Таким чином, з огляду на глибокі історичні традиції, потужний науковий та кадровий потенціал уже нині можна з оптимізмом дивитися на перспективи розвитку трупної трансплантації печінки, але, мабуть, за умови консолідації всієї української спільноти – науковців та практиків, пацієнтів та їх родин, державних службовців та громадських і благодійних організацій.

References

1. Meirelles, Junior RF. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives Einstein(Sao Paulo).2015 Jan–Mar; 13(1):149–521. doi: 10.1590/S1674-45082015 RW3164
2. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982;2:614–36, PMID: PMC2972731. PMID: 6749635
3. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015 Jun 8;7(10):1355–68. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.135515.
4. Wilson GC, Quillin RC 3rd, Wima K, Sutton JM, Hoehn RS, Hanseman DJ, et al. Is liver transplantation safe and effective in elderly (>70 years) recipients? A case–controlled analysis. *HPB (Oxford)*. 2014;16:1088–94. doi: 10.1111/hpb.12312.
5. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:973–8.
6. Grat M, Kornasiewicz O, Grat K, Antczak A, Ligocka J, Holowko W, et al. Short and long–term outcomes after primary liver transplantation in elderly patients. *Pol Prz Chir*. 2013;85:581–8. doi: 10.2478/pjs-2013-0087.
7. Van Hoek B1, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Feb;26(1):61–72. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.004.
8. Maggi U1, Nita G, Gatti S, Antonelli B, Paolo R, Como G, et al. Hyperbilirubinemia after liver transplantation: the role of coupled plasma filtration adsorption. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2715–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.019.
9. She WH, Chok KS, Lo RC, Chan SC, Lo CM. Rare cause of jaundice in a post liver transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2015 Aug;17(4):579–82. doi: 10.1111/tid.12414.;45(7):2715–7.
10. Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(4):447–66. doi: 10.1586/17474124.2015.967761.
11. Cui Cui, Fang Yu, Suqing Yin, Yuting Yang, Yingfu Jiao, Chiwei Cheung, et al. Remifentanyl Preconditioning Attenuates Hepatic Ischemia–Reperfusion Injury in Rats via Neuronal. *Mediators Inflamm*. 2018; Published online 2018 May 10. doi: 10.1155/2018/3260256.
12. Pickard MJ, Davidson SM, Hausenloy DJ, Yellon D. M. Co–dependence of the neural and humoral pathways in the mechanism of remote ischemic conditioning. *Basic Res Cardiol*. 2016;111(4):p. 50. doi: 10.1007/s00395-016-0568-z.
13. Chandra Kant Pandey, Soumya S Nath, Vijay K Pandey, Sunaina T Karna, Manish Tandon. Perioperative ischaemia–induced liver injury and protection strategies: An expanding horizon for anaesthesiologists. *Indian J Anaesth*. 2013 May–Jun; 57(3):223–9. doi: 10.4103/0019-5049.115576.
14. Leithead JA, Ferguson JW. Chronic kidney disease after liver transplantation. *J Hepatol*. 2015 Jan;62 (1):243–4. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.054.
15. Elsa Solá, Pere Ginès'. Chronic kidney disease: A major concern in liver transplantation in the XXI century. *J Hepatol*. 2014Aug; 61(2):196–7. doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.011.
16. Liu PY, Cheng SB, Lin CC, Lin CH, Chang SN, Cheng CY, et al. Cytomegalovirus disease after liver transplantation: a nationwide population–based study. *Transplant Proc*. 2014;46:832–4. doi:10.1016/j.transproceed.2013.12.009.
17. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population–Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 Mar 28;11(3):e0152324. doi: 10.1371/journal.pone.0152324.
18. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Aoki T, Sakamoto, Hasegawa K, et al. De novo malignancies after adult–to–adult living–donor liver transplantation with a malignancy surveillance program: comparison with a Japanese population–based study. *Transplantation*. 2013;95:1142–7. doi: 10.1097/TP.0b013e318288ca83
19. Blachier M, Leleu H, Peck–Radosavljevic M, Valla DC, Roudot–Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608. doi: 10.1016/j.jhep.
20. Silvestri C, Voller F, Cipriani F. Epidemiology of Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep;5(3):272. doi: 10.1016/j.jceh.2015.06.002

21. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310–35. doi:10.1002/hep.28906.
22. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60:1310–24. doi: 10.1016/j.jhep.
23. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715–35. doi: 10.1002/hep.27210.
24. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:588–96. doi: 10.1038/ajg.
25. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1180–93. doi: 10.1111/apt.12721.
26. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152:1090–9. doi:10.1053/j.gastro.
27. Fernandez Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology*. 2017;65:1810–22. doi:10.1002/hep.29097.
28. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123–33. doi: 10.1002/hep.29466.
29. Wedd J, Bambha KM, Stotts M, Laskey H, Colmenero J, Gralla J, et al. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20:1193–201. doi: 10.1002/lt.23929.
30. Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo DR, Brown RS Jr, et al. Viral Hepatitis Free Access. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2012 May;57(Issue 5):1681–2095. doi: org/10.1002/hep.25976.
31. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146:412–9. doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.018.
32. Kanwal F, Tansel A, Kramer JR, Feng H, Asch SM, El-Serag HB. Trends in 30-Day and 1-Year Mortality Among Patients Hospitalized With Cirrhosis From 2004 to 2013. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1287–97. doi: 10.1038/ajg.2017.175.
33. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835–53. doi:10.1053/j.gastro.
34. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:141–55. doi: 10.1586/egh.12.83.
35. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 2017;152:157–63. doi.org/10.1053/J.gastro.2016.09.016.
36. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int*. 2011;5:607–24. doi: 10.1007/s12072-010-9236-9.
37. Tutchenko MI, Rudyk DV, Iskra NI, Trofimenko SP, Shchur IV. Modern view on intensive therapy of gastro-intestinal hemorrhage. *Klinichna khirurgiia*. 2015;(10):11–4. [In Russian].
38. Kim YD. Management of Acute Variceal Bleeding. *Clin Endosc*. 2014 Jul; 47(4):308–14. doi: 10.5946/ce.2014.47.4.308.
39. Cooper DK, Hara H, Ezzelarab M, Bottino R, Trucco M, Phelps C, et al. The potential of genetically-engineered pigs in providing an alternative source of organs and cells for transplantations. *J Biome Ris*. 2013;27(4):249–53.
40. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting list mortality in developing countries. Lessons learned from Sao Paulo, Brazil. *Finstein*. 2012;10(3):278–85.
41. Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):435–48. doi: 10.1016/J.CLD.2012.03.014.
42. Nykonenko AS, Hrytsenko SN, Sobokar' VA, Salenyuk VV, Voronoy AA. Anesteziya y yntraoperatsyonnaya yntensyvnaya terapiya pry transplantatsyy pecheny. *Medytsyna s'ohodni i zavtra*. 2011;1–2:258–64. [In Russian].
43. Kotenko OH, Minich AA, Hrynenko OV, Popov OO, Husyev AV, Hryhoryan MS, et al. Funktsiya transplantata pravoyi chastky pechinky vid zhyvoho rodynnoho donora. *Klinichna khirurgiia*. 2018;85(2):5–8. doi:10.26779/2522–1396.2018.02.05. [In Ukrainian].