

# ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

УДК 616.36–089.843:616.36–033.3

DOI: 10.26779/2522-1396.2018.02.05

## Функція трансплантата правої частки печінки від живого родинного донора

О. Г. Котенко, А. А. Мініч, О. В. Гриненко, О. О. Попов, А. В. Гусев, М. С. Григорян,  
Д. О. Федоров, В. І. Єднак

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

## Function of the right hepatic lobe transplant from living related donor

O. G. Kotenko, A. A. Minich, O. V. Hrynenko, O. O. Popov, A. V. Gusev, M. S. Grygorian,  
D. O. Fedorov, V. I. Yednak

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

### Реферат

Мета. Порівняння функціональної активності печінки після трансплантації правої частки від живого родинного донора з серединною веною та без неї.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати 75 трансплантацій правої частки печінки від живого родинного донора у двох групах реципієнтів: 1-ша група – реципієнти (37), яким трансплантовано праву частку печінки з серединною веною, 2-га група – реципієнти (38), яким трансплантовано праву частку печінки без серединної вени. Для аналізу використовували дані біохімічних показників крові в обох групах протягом першого тижня та на 10, 14, 21, 30-ту добу після трансплантації.

**Результати.** Встановлено, що пікові рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і загального білірубину були вищими у 2-й групі (відповідно 384,43; 399,77 і 206,70), ніж у 1-й групі (відповідно 212,64; 285,57; 203,18). Суттєвої різниці між рівнями гамаглутамілтрансептидази (ГПТ), лужної фосфатази (ЛФ), показниками протромбінового часу (ПЧ) і міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) не було.

**Висновки.** Формування адекватного венозного відтоку від п'ятого та восьмого сегментів трансплантата правої частки печінки забезпечує ефективність його функціонування. Функція трансплантата правої частки печінки з серединною веною відновлюється більш повноцінно порівняно з трансплантатом без серединної вени за рахунок відсутності венозного застою в правій частці печінки.

**Ключові слова:** трансплантація печінки від живого родинного донора; трансплантат правої частки; серединна печінкова вена; функція печінкового трансплантата.

### Abstract

**Objective.** Comparison of hepatic functional activity after hepatic right lobe transplantation from living related donor with median vein and without her.

**Materials and methods.** Results of 75 hepatic right lobe transplantations from living relative donor in two groups of recipients were analyzed. The first group have consisted of 37 recipients, in whom hepatic right lobe transplantation was performed with median vein and the second group, consisting of 38 recipients, to whom hepatic right lobe transplantation was performed without median vein. The blood biochemical analysis data were applied for analysis in both groups of patients through first week on the tenth, fourteenth, twenty first and thirtieth day after transplantation.

**Results.** There was established, that the peak levels of alaninaminotransferase, aspartataminotransferase and general bilirubin were higher in the second group (384.43; 399.77 and 206.70 accordingly) than in the first group (212.64; 285.57; 203.18 accordingly). Essential difference between levels of gammaglutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, the protrombin time indices and international normalized ratio was absent.

**Conclusion.** Formation of adequate venous outflow from the fifth and the eighth segments of the hepatic right lobe transplant secures efficacy of its functioning. Function of the right hepatic lobe transplant with median vein is restored more completely due to absence of congestion in hepatic right lobe.

**Keywords:** hepatic transplantation from living related donor; transplant of right lobe; median hepatic vein; function of hepatic transplant.

Трансплантат правої частки печінки був запропонований як оптимальний тип трансплантата для дорослих пацієнтів із захворюваннями печінки в термінальних стадіях, що перебувають у листі очікування [1]. Проте основне питання – включати серединну печінкову ве-

ну в трансплантат чи залишати її донору з метою зменшення ризиків ускладнень – залишається суперечливим. Серединна печінкова вена є анатомічною межею між правою і лівою частками печінки і дренирує як правий передній сектор, так і четвертий сегмент, що належить до

лівої частки печінки [2, 3]. Включення серединної вени в трансплантат правої частки забезпечує адекватний і рівномірний відтік від графту, але може бути причиною венозного застою в лівій медіальній секції печінки донора. Трансплантація графту недостатнього для адекватного функціонування об'єму призводить до розвитку «синдрому післяопераційним ускладненням [4]. Клінічно цей синдром характеризується холестаазом, асцитопродукцією і енцефалопатією, у тяжких випадках може призвести до набряку легень, шлунково-кишкової кровотечі, ниркової і поліорганної недостатності; лабораторно виявляються коагулопатія, підвищення рівня білірубину і трансаміназ [5]. У даному дослідженні проаналізовано функціональну активність трансплантатів правої частки печінки як з серединною, так і без серединної печінкової вени на основі вивчення змін біохімічних показників крові в післяопераційному періоді з метою більш глибокого розуміння процесів, що відбуваються в трансплантатах різного об'єму.

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати 75 трансплантацій правої частки печінки від живого родинного донора за період з 2003 по 2016 р., виконаних в клініці Інституту. У 37 хворих трансплантатом була права частка печінки з серединною печінковою веною (1-ша група), у 38 – права частка без серединної печінкової вени (2-га група). Усі донори мали родинні зв'язки з реципієнтами, що було підтверджено відповідними документами і етичною комісією закладу. План обстеження включав стандартний перелік лабораторних, інструментальних і загальноклінічних методів дослідження. У всіх випадках трансплантацію виконували однокрупним чи сумісним за групою крові реципієнтам. В обов'язковому порядку проводили тести на імуносумісність донора та реципієнта – «cross-match» тест. За даними мультidetекторної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням оцінювали особливості анатомічної структури судин притоку (довжина і діаметр печінкової артерії, тип розгалуження ворітної вени) і відтоку (визначення домінуючої печінкової вени та притоків серединної печінкової вени). На донорському етапі застосовувалась стандартна методика клініки. Після мобілізації правої частки печінки і дисекції воріт печінки розсікали паренхіму ультразвуковим дисектором (без судинної оклюзії) по лінії Рекса-Кантлі. В залежності від типу трансплантата серединну печінкову вену або включали в графт – трансплантат правої частки з серединною печінковою веною, в такому випадку притоки від лівої медіальної секції зашивали, або залишали донору – трансплантат правої частки без серединної печінкової вени з пересіченням венозних при-

токів до правої передньої секції печінки. У всіх випадках додаткові задні печінкові вени діаметром більше 5 мм були включені в трансплантат для подальшої венозної реконструкції.

Усі реципієнти були обстежені згідно зі стандартним протоколом. Венозний відтік, у трансплантатах без серединної печінкової вени реконструювали шляхом анастомозування правої печінкової вени графта і культі правої печінкової вени реципієнта. У випадку з трансплантатами правої частки з серединною печінковою веною пластику останньої виконували за допомогою аутовенозної вставки-розвилки ворітної вени реципієнта. Додаткові задні печінкові вени реконструювали шляхом накладення анастомоза з нижньою порожнистою веною кінець в бік. Після венозної реперфузії виконували реконструкцію печінкової артерії. При реконструкції жовчних шляхів надавали перевагу анастомозу проток в проток за умови адекватного кровопостачання кульгати загальної жовчної протоки. В сумнівних випадках виконувалась гепатикоєюностомія на виключеній за Ру петлі тонкої кишки.

Функцію трансплантата в післяопераційному періоді оцінювали шляхом визначення рівнів загального білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, показників ПЧ, МНС протягом першого тижня та на 10,14,21 і 30-ту добу після трансплантації печінки. Всі дослідження були виконані в одній лабораторії з метою уникнення розбіжностей тест-систем.

### Результати

У 1-й групі реципієнтів чоловіків було 22, жінок – 15, у 2-й групі – 19 і 19 відповідно. Вік реципієнтів коливався від 18 до 50 років (1-ша група) і від 18 до 55 років (2-га група). Маса тіла у реципієнтів 1-ої групи коливалась у межах від 48 до 78 кг, 2-ої групи – від 45 до 68 кг (табл. 1). Показаннями до трансплантації були термінальні стадії захворювань і пухлинні утворення печінки (табл. 2).

У післяопераційному періоді рівень загального білірубину в 1-й групі був суттєво нижчим у порівнянні з 2-ю групою. У 1-й групі рівень сироваткового білірубину поступово підвищувався починаючи з 1-ї доби і досягав проміжного пікового значення 199,74 мкмоль/л на 2-гу добу (діапазон 47 – 643 мкмоль/л); у 2 групі динаміка була схожою, проте проміжне максимальне значення 201,39 мкмоль/л спостерігалось на 3-тю добу (діапазон 20 – 643 мкмоль/л). З 2-ї по 5-ту добу даний показник у 1-й групі знижувався, середні значення становило 125,63 мкмоль/л (48 – 300 мкмоль/л); у 2-й групі починаючи з 3-ї по 4-ту добу рівень білірубину знизився до 177,92 мкмоль/л (11 – 524 мкмоль/л). Починаючи з 5-ї по 6-ту добу у 1 групі та з 4-ї по 6-ту добу у 2 групі спостерігалось зростання рівня загального білірубину до максимального пікового значення – 203,18 мкмоль/л (діапазон 45 – 652 мкмоль/л) і 206,70 мкмоль/л (діапазон 91 – 308 мкмоль/л) відповідно. У подальшому періоді спостереження рівень білірубину знижувався в обох групах, проте динаміка була більш вираженою у 1-й групі.

Після операції рівень трансамінази різко зростав починаючи з 1-ї по 3-тю добу. Максимальний рівень АЛТ – 212,64 ммоль/л (діапазон 18 – 1097 ммоль/л) зафіксо-

Параметри	Група	
	1-ша	2-га
Вік, роки ( $\bar{x} \pm m$ )	30,2 ± 8,0	28,4 ± 9,0
Стать (ч/ж)	22/15	19/19
Вага, кг ( $\bar{x} \pm m$ )	60,5 ± 7,0	51,5 ± 8,0
MELD score, бали	16	15

вано на 2-гу добу у 1 групі, 384,43 ммоль/л (діапазон 52 – 1456 ммоль/л) – на 3-тю добу у 2 групі; АСТ – 285,57 ммоль/л (діапазон 77 – 1272 ммоль/л) і 399,77 ммоль/л (діапазон 34 – 1807 ммоль/л) – на 2-гу добу у 1-й та 2-й групах відповідно. Починаючи з 3-ї доби рівень АЛТ нормалізувався з коливаннями від 209,56 до 111,4 ммоль/л. У 2-й групі спостерігали динаміку зниження рівня ферментів, проте значення були суттєво вищі, ніж у 1-й групі до 6-ї доби включно. Динаміка змін рівня АСТ була ідентичною: починаючи з 2-ї доби у 1-й групі спостерігали суттєве зниження рівня фермента, у 2-й групі показники коливалися від 399,77 до 68 ммоль/л.

Зміни значень холестатичних ферментів (ГТПП, ЛФ) в 1 і 2 групах були ідентичними, статистично значущої різниці між обома групами не виявлено.

Як показав аналіз, значення ПЧ в обох групах зростає на 2-гу і 6 – 7-му добу і були найнижчими на 4-ту добу після трансплантації. У порівнянні з даними до операції значення МНС (INR) змінювались несуттєво протягом усього періоду спостереження.

### Обговорення

Одним із ключових обмежень у трансплантації частини печінки є недостатній об'єм печінкового трансплантата. Об'єм правої частки печінки у більшості випадків є достатнім, щоб компенсувати метаболічні потреби дорослих реципієнтів [6]. Трансплантація від живого донора правої частки печінки без серединної печінкової вени несе у собі потенційний ризик конгестії передньої секції. Відомо, що серединна печінкова вена забезпечує венозний відтік від четвертого, п'ятого та восьмого сегментів печінки і її відсутність може бути причиною різноманітних післяопераційних ускладнень [7]. Наше дослідження мало за мету визначення різниці у відновленні печінкової функції у разі трансплантації правої частки з серединною веною (1-ша група) і без неї (2-га група).

Виявлено, що піковий рівень загального білірубину у 1-й групі були нижчими від тих, які спостерігали у 2-й групі. Рівні цитолітичних ферментів АЛТ і АСТ відрізнялися в обох групах. Їх значення у 1-й групі протягом усього періоду спостереження були нижчі, максимальні значення так само нижчі і більш динамічне зниження. Аналіз рівня холестатичних ферментів ГТПП і ЛФ не показав статистично достовірної різниці між обома групами. Ідентичні дані ми отримали щодо значень ПЧ і МНС. У той же час аналіз післяопераційних даних донорів, у яких здійснювався забір різних типів трансплантатів (правої частки з серединною веною і без неї), не виявив суттєвої різниці між частотою і вираженістю ускладнень.

Щодо даних змін можна надати таке пояснення. Фактично всі трансплантати від живого родинного донора є «трансплантатами малого розміру», тому вони вразливі до реперфузійних пошкоджень [8]. Ступінь пошкодження, як правило, обернено пропорційний об'єму графта. Ішемічно-реперфузійні пошкодження (ІРП) відіграють ключову роль у розвитку «синдрому малого печінкового трансплантата», що проявляється коагулопатією, енцефалопатією, асцитопродукцією і пролонгованою жовтяницею. Пусковим механізмом даних ІРП є гіпердинамічний портальний кровотік через невеликий печінковий трансплантат, що призводить до пошко-

**Таблиця 2. Показання до трансплантації печінки**

Показання	Група хворих			
	1-ша		2-га	
	абс.	%	абс.	%
Цироз печінки вірусної етіології (HBV)	6	16,2	7	18,4
Цироз печінки вірусної етіології (HCV)	5	13,5	5	13,1
Цироз печінки вірусної етіології (HBV+HCV)	1	2,7	3	7,9
Криптогенний цироз печінки	6	16,2	6	15,8
Синдром Бада-Кіарі	–	–	3	7,9
Хвороба Клацкіна	–	–	2	5,3
Аутоімунний цироз печінки	6	16,2	3	7,9
Алкогольний цироз печінки	–	–	2	5,3
Хвороба Вільсона	1	2,7	1	2,6
Хвороба Каролі	2	5,4	1	2,6
Гепатобластома	–	–	1	2,6
Метастаз нейроендокринної пухлини в печінку	–	–	1	2,6
Первинний біліарний цироз	2	5,4	2	5,3
Первинний рак печінки + цироз (HBV)	3	8,1	1	2,6
Цироз печінки вірусної етіології (HBV + HDV)	2	5,4	–	–
Первинний склерозуючий холангіт	3	8,1	–	–

дження синусоїдальних ендотеліальних клітин. У разі порушення цілісності ендотеліальних клітин відбувається адгезія лейкоцитів до гепатоцитів із запуском каскаду коагуляційних реакцій, внаслідок чого в них порушується кровообіг [9]. Підвищення кількості рецепторів до вазоконстрикторних генів, таких як ендотелін-1, і фактора транскрипції Egr1 (early growth response 1) є наступною ланкою в каскаді реакцій ІРП. Підвищена кількість рецепторів до молекул адгезії і виділення прозапальних цитокінів призводять до активації макрофагів і інфільтрації навколопортальних трактів. Протягом раннього періоду (перші 24 год) після реперфузії локальні макрофаги (в основному клітини Купфера) є головними ініціаторами інфільтрації портальних трактів. Пізніше (24 – 48 год) циркулюючі моноцити осідають в портальних трактах і перетворюються в макрофаги. Активні форми кисню, що утворюються внаслідок руйнування тканин макрофагальною інфільтрацією, призводять до ще більшого пошкодження печінки. Підвищення рівня ендотеліального фактора росту, що секретується внаслідок реплікації гепатоцитів під час активної регенерації печінки і ангиогенезу, також сприяє інфільтрації портальних трактів макрофагами, оскільки ендотеліальний фактор росту може ініціювати міграцію макрофагів з подальшою активацією їх у печінковому трансплантаті. Як результат, спостерігається збільшення кількості алоантигенів, що призводить до реакції відторгнення [10]. Таким чином, пошкодження «трансплантатів ма-

лого об'єму» можна розглядати як комбінацію механічних пошкоджень, запальних реакцій з подальшою посиленою імунною відповіддю. Макрофаги відіграють центральну роль у даному процесі. Проте не варто забувати про такі фактори, як анаеробний метаболізм, пошкодження мітохондрій, внутрішньоклітинне накопичення іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , оксид азоту, цитокіни та хемокіни, які продукуються Купферовськими клітинами, що є ланками каскаду реакції внаслідок ІПП.

З метою адекватного функціонування трансплантата та уникнення наслідків ІПП слід ретельно підходити до вибору трансплантата, враховуючи оптимальне кровопостачання і венозний відтік, а не лише його об'єм. У нашій клініці з метою профілактики ІПП використовується техніка ретроградного венозного заповнення трансплантата, коли перед порталною реперфузією виконується заповнення графту кров'ю через печінкові вени. Даний підхід широко описаний у літературі. Дослідженнями Fukuzawa і співавторами [11] показано, що дана методика суттєво знижує частоту інтраопераційних зупинок серця, зменшує потребу в симпатоміметиках і переливанні елементів крові та загалом знижує частоту виникнення ішемічно-реперфузійного синдрому.

Відсутність серединної печінкової вени, як показав наш аналіз, негативно впливала на відновлення печінкових функцій трансплантата правої частки у реципієнтів, що проявлялось більш високими піковими значеннями печінкових трансаміназ (АСТ, АЛТ), загального білірубину і гіршою динамікою зниження даних показників під час періоду спостереження. Оптимальний венозний відтік покращує ранню функціональну здатність трансплантатів правої частки печінки. Висока функціональна здатність трансплантата в ранньому післяопераційному періоді життєво важлива для швидкого одужання пацієнта з високими метаболічними потребами і запобігає передозуванню імуносупресантами. Проте нами проаналізовано дані відносно невеликої групи пацієнтів, що не дозволяє в повній мірі судити про інформативність і достовірність висновків. Питання вибору оптимального типу трансплантата наразі актуальне і потребує подальшого детального вивчення.

### **Висновки**

1. Функції трансплантата правої частки печінки з серединною веною відновлюються більш повноцінно в порівнянні з трансплантатом без серединної вени за рахунок відсутності венозного застою у правій частці печінки.

2. Адекватний венозний відтік від трансплантата правої частки печінки, зокрема із зони правої передньої секції (сегментів п'ятого, восьмого), забезпечує швидке відновлення білковосинтетичної і дезінтоксикаційної функцій печінки.

### **References**

1. Adcock L, Macleod C, Dubay D, Greig PD, Cattral MS, McGilvray I, et al. Adult living liver donors have excellent long-term medical outcomes: the University of Toronto liver transplant experience. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(2):364–71. doi:10.1111/j.16006143.2009.02950.x
2. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digestive surgery*. 1999;16(6):459–67. PMID 1085544.
3. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, Garcia Sabrido JL. "Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm. *Medical hypotheses*. 2013;80(5):573–7. doi:10.1016/j.mehy.2013.01.028
4. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Annals of transplantation*. 2011;16(2):26–30. PMID: 21716182.
5. Goldaracena N, Echeverri J, Selzner M. Small-for-size syndrome in live donor liver transplantation—Pathways of injury and therapeutic strategies. *Clinical transplantation*. 2017;31(2). doi: 10.1111/ctr.12885
6. Fan ST. *Living donor liver transplantation*. 2nd ed. ed. Singapore ; London: World Scientific; 2011. 356p.
7. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wang WX, Wong J. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Annals of surgery*. 2003;238(1):137–48. doi: 10.1097/01.sla.0000077921.38307.16
8. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1551–69. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551
9. Cannistra M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *International journal of surgery*. 2016;33 Suppl 1:S57–70. doi 10.1016/j.ijssu.2016.05.050
10. Chung IS, Kim HY, Shin YH, Ko JS, Gwak MS, Sim WS, et al. Incidence and predictors of post-reperfusion syndrome in living donor liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2012;26(4):539–43. doi 10.1111/j.1399-0012.2011.01568.x
11. Fukuzawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA, Jr. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(4):994–1002. doi 10.1053/j.jvca.2014.02.017.