

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА В УКРАИНЕ

О. В. Котенко «Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины им. А. А. Шалимова», г. Киев

Работа выполнена в рамках НИР «Разработать способы реконструкции венозного русла при трансплантации левой латеральной секции печени от живого родственного донора» 2010-2012 г. № гос. регистрации 0109 U 008673.

Освещены современные подходы к трансплантации печени у взрослых и детей. Приведены данные о потребности в выполнении трансплантации печени, определены показания к ее осуществлению, рассмотрены основные методы пересадки печени от трупа и от живого родственного донора, вопросы иммуносупрессии, а также правовые и деонтологические проблемы. Приведены результаты 78 трансплантаций печени от живого родственного донора выполненных на базе Национального института хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова АМН Украины.

Ключевые слова: трансплантация печени, цирроз печени, печеночная недостаточность

Трансплантация печени от живого родственного донора сегодня получила широкое распространение во многих развитых странах мира. Являясь одним из эффективных способов увеличения количества донорских органов, в странах с развитой системой трупного донорства она позволяет существенно снизить смертность больных, находящихся в листе ожидания [1, 2]. Изучение опыта ведущих клиник мира по использованию живого донорства в трансплантации послужило весомым аргументом для разработки программы трансплантации печени от живого родственного донора в Украине. С 2001 года эта программа реализуется в Институте хирургии и трансплантологии АМН Украины. Трансплантация левой латеральной секции от живого донора широко используется в педиатрической практике, где проблема донорской печени особенно актуальна [3-5]. Забор этой части печени безопасен для донора, что обеспечило быстрое распространение метода. Успехи трансплантации печени от живого донора у детей послужили стимулом использования данного метода у взрослых. При этом используют трансплантат правой полупечени. В основе трансплантации части печени от живого родственного донора лежит принцип первостепенного значения здоровья донора, по этому важным этапом трансплантации является подбор и обследование донора.

Целью работы было изучение результатов трансплантации печени от живого родственного донора за период 2001 – 2010г.

Материал и методы исследования. В исследование включены результаты 78 трансплантаций печени от живого родственного донора, выполненных с 2001 по 2010 г. Все реципиенты находились в листе ожидания трансплантации печени согласно критериям UNOS. Показанием к трансплантации печени явилась терминальная стадия хронического заболевания печени – цирроз. Исследование донора проводили в соответствии с разработанным протоколом, включающим этапы диагностики с нарастающей инвазивностью методов. Отклонения от нормы биохимических показателей крови и данные компьютерной томографии, указывающие на изменение структуры печени являлись показанием к биопсии печени. При пограничных показателях уровня глюкозы в крови и изменениях в электрокардиограмме выполняли глюкозотолерантный тест и кардиальный стресс тест. Объем трансплантата рассчитывали с помощью обработки срезов компьютерной томографии печени донора а также математическим методом по известным формулам. Считали, что достаточным является соотношение массы трансплантата к массе тела взрослого реципиента (GRBW) 0.8 и более. Уровень стеатоза, установленный по результатам пункционной биопсии печени, сопоставляли с GRBW. Если стеатоз превышал 30%, пациент исключался из потенциальных доноров. Спиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием выполняли для изучения анатомических особенностей строения артериального, портального и печеночного венозного русла планируемых к забору частей печени. Абсолютными противопоказаниями к донорству считали высокий риск развития осложнений (наличие диабета, сердечно-легочных заболеваний, нарушение функции почек и т.д.), онкологические заболевания, несовместимость по группе крови, положительные результаты серологических исследований по гепатиту, активные инфекционные заболевания, заболевания печени, а также неадекватные размеры трансплантата, значительный стеатоз печени, который сопровождается неприемлемо низким GRBW [1, 6]. Исследование реципиента проводили в соответствии с аналогичным протоколом.

Результаты исследования и их обсуждение. С 2001 по 2010 г. выполнено 78 трансплантаций печени от живого родственного донора в отделении трансплантации и хирургии печени ИХТ АМН Украины. Из них в 45 случаях выполнена трансплантация правой полупечени, в 3 – левой полупечени и в 30 – левой латеральной секции. Средний возраст реципиентов составил $20,2 \pm 8$ года (от 7 мес до 58 лет), вес $60,5 \pm 7$ кг. среди взрослых, и $8,6 \pm 2,4$ кг. среди детей, 43 реципиентов были женского пола, 35 – мужского пола. Этиологические факторы цирроза печени у реципиентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Этиология терминальной стадии хронического заболевания печени реципиентов

Этиологический фактор	Количество больных
Вирусный гепатит В	25
Вирусный гепатит С	7
Вирусный гепатит В+С	4
Аутоиммунный гепатит	3
Билиарная атрезия	28
Криптогенный цирроз печени	4
Болезнь Киари	1
Синдром Алажилля	1
Опухоли печени	3
Болезнь Кароли	2
Всего	78

Все реципиенты соответствовали С классу по Child–Pugh нарушения функционального состояния печени. Средний показатель интегрального функционального состояния печени составил $12,5 \pm 1,2$ балла. Резистентный асцит отмечался у 42 больных, в 8 случаях наблюдались рецидивирующие эпизоды спонтанного бактериального перитонита, у 4 больных имел место гепаторенальный синдром 2 типа. У двух больных отмечен правосторонний асцитоторакс, у одного – левосторонний асцитоторакс. Варикозное расширение вен пищевода и желудка выявлено в 47 случаях, в 12 из них в анамнезе имело место рецидивирующее кровотечение из варикозных вен пищевода. У 7 больных выявлена портальная гастропатия 2 степени. В 8 случаях отмечалась клиническая энцефалопатия. Средняя продолжительность болезни с момента установления диагноза “цирроз печени” до обращения в ИХТ АМН Украины составила $2,5 \pm 0,5$ года. Все реципиенты отнесены к статусу 2 В UNOS срочности выполнения трансплантации печени. Предоперационная диагностика и подготовка больных к трансплантации печени проводилась в соответствии с модифицированными протоколами Pittsburgh University 2001 (T.Starzl, J.Fung), Kyoto University 2002, 2003 (K.Tanaka). До операции 8 больных получали стероиды. Средняя кровопотеря во время операции составила $8,5 \pm 7$ л. Операция продолжалась в среднем 19 ± 6 ч. Длительность холодовой ишемии составила 50 ± 15 мин, тепловой ишемии – 45 ± 10 мин.

Средняя продолжительность послеоперационного периода у реципиентов составила 43 ± 14 дней. Иммуносупрессия проводилась в соответствии с протоколом, включающим пероральное применение циклоспорина А либо такролимуса, микофенолат мофетила, преднизолона по схеме.

В раннем послеоперационном периоде возникли осложнения у 49 реципиентов. В 5 случаях развился тромбоз артериального анастомоза на 5, 8,14,17 и 18 сутки после трансплантации с последующим некрозом графта и печеночной недостаточностью. В 2 случаях в экстренном порядке была выполнена ретрансплантация, а в других двух при отсутствии второго родственного донора – релапаротомия, тромбэктомия и реанастомоз. В одном случае была проведена тромболитическая терапия стрептокиназой. Стеноз печеночной артерии развился в 3 случаях, и был успешно коррегирован ангиографической баллонной дилатацией. Тромбоз воротной вены трансплантата развился в 1 случае, с развитием очагов деструкции в паренхиме трансплантата у ребенка 9 мес., была применена консервативная тактика давшая позитивный результат. В одном случае на 14 сутки после трансплантации развился спонтанный разрыв трансплантата с последующим внутрибрюшинным кровотечением, геморрагическим шоком. Инфекционные осложнения были представлены гнойносептическими в 63 случаях и вирусными в 13 случаях. Острый ранний криз отторжения трансплантата развился в 74 случаях, из них в 14 стероидорезистентный. Ранняя послеоперационная летальность в серии из 78 трансплантаций составила 15 случаев – 19,2%. Годичная выживаемость – 70,6%, расчетная 5-летняя выживаемость – 66,7%

При подготовке к трансплантации нами обследованы 86 потенциальных доноров для 78 реципиентов. Из них в 8 случаях выявлены противопоказания к донорству в виде анатомических

особенностей строения артериального русла печени, наличия выраженного стеатоза печени, хронического гепатита, гипертонической болезни, недостаточной расчетной массы трансплантата. Средний возраст доноров составил $37,3 \pm 17$ лет (20 – 56 лет), вес $62,5 \pm 7$ кг. 46 доноров были женского пола, 32 – мужского пола. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 680 ± 530 мл (от 220 до 1950 мл). Время операции у донора было в среднем $8,0 \pm 2,7$ ч, масса графта правой полупечени – 870 ± 370 г (диапазон 230– 1220 г). Перед забором трансплантата всем донорам стандартно внутривенно вводили 1000 мг метилпрелизолона. Длительность пребывания донора в стационаре в послеоперационном периоде составила 14 ± 3 дней. Ни в одном случае у доноров не отмечено тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. У одного донора имел место реактивный правосторонний плеврит, корригированный плевральной пункцией, у другого – флебит, разрешенный консервативными мероприятиями.

Не смотря на значительные достижения современной трансплантологии и большое количество выполняемых операций, основной проблемой остается нехватка донорских органов. При высоком уровне государственных программ трансплантации в развитых странах мира количество трансплантаций печени с использованием органов трупных доноров остается стабильно одинаковым, что указывает на ограниченные возможности трупного донорства [6, 7]. Одним из способов увеличения количества донорских органов является трансплантация разделенной печени (split liver transplantation). При этом донорская печень разделяется на две части, которые имплантируются двум реципиентам. Чаще всего ими являются взрослый и ребенок. Другим способом, позволяющим существенно расширить пул донорских органов, является трансплантация части печени от живого донора. Потенциальные живые доноры для взрослых имеют высокий процент исключающих факторов в сравнении с донорами для педиатрических реципиентов [8]. Учитывая опыт резекций печени, выполненных по поводу онкологических заболеваний и особенности работы со взрослым контингентом больных, мы начали реализацию программы в ИХТ АМН Украины с трансплантации правой полупечени. По мере накопления опыта работы с детьми в возрасте до 1 года в 2004 году была открыта программа трансплантации части печени детям грудного возраста.

Самый молодой возраст донора в нашей популяции составил 22 года, самый зрелый – 55 лет. Верхний возрастной лимит донора определен 55 лет, так как именно этот возраст является независимым прогностическим фактором развития осложнений после обширных резекций печени. При принятии решения о заборе части печени основным является обеспечение безопасности донора, оцениваемой согласно данным протокола обследования. На другой чаше весов всегда находится степень нуждаемости реципиента в трансплантации.

Известно, что ахиллесовой пятой трансплантации печени являются осложнения со стороны билиарного тракта. Интраоперационная холангиография позволяет выявить наличие атипичных вариантов анатомии, нераспознавание которых, может закончиться тяжелыми последствиями, как для донора, так и для реципиента. Следует помнить, что часто встречаются варианты впадения желчных протоков левой полупечени в билиарную систему правой полупечени. Их лигирование сопровождается атрофией соответствующих сегментов печени донора. Наш опыт показывает, что интраоперационная холангиография является высокоинформативным методом выявления особенностей анатомического строения билиарного дерева донорской печени [9]. Правильная интерпретация полученных данных позволяет выбрать оптимальный уровень пересечения желчных протоков, при котором главным принципом служит обеспечение максимальной безопасности донору. Билиарную реконструкцию у реципиента выполняли с учетом основного заболевания печени, наличия предшествующих операций и анатомических условий. В 47 случаях отток желчи восстанавливали с помощью билиобилиарного анастомоза, в 31 – билиодигестивного соустья. Во всех случаях производили стентирование желчных протоков на управляемом наружном дренаже.

Биопсию печени выполнили всем донорам при наличии признаков стеатоза, выявленных при компьютерной томографии. Главной целью биопсии являлось определение степени стеатоза для решения вопроса о возможности донорства и коррекции массы графта. Наличие стеатоза более 30% и GRBW менее 0,8% являлось противопоказанием к донорству и служило основанием для исключения кандидата из потенциальных доноров печени. Вопрос о возможности трансплантации печени с умеренным или выраженным стеатозом остается спорным, однако в случаях с трупной донорской печенью, где имеется большая масса графта, пересадка стеатозной печени считается приемлемой в отдельных, избирательных случаях. Однако, в случаях трансплантации от живого донора наличие выраженного стеатоза является исключающим фактором. Стеатозный трансплантат высоко чувствителен к холодным ишемическим повреждением, сопровождающимся деструкцией клеточной мембраны, что приводит к нарушению

функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. При трансплантации от живого донора период холодовой ишемии является, как правило, коротким, в связи с чем дисфункция трансплантата при его сопутствующем стеатозе теоретически должна быть минимальной. Влияние стеатоза на функцию трансплантата является доказанным фактом [10-12]. Степень стеатоза влияет на результат операции и определяет исход трансплантации. Однако еще более важным является значение стеатоза донорской печени для самого донора. Умеренный или выраженный стеатоз печени может служить отражением заболевания, сопровождающегося нарушением метаболизма, такого как неалкогольный стеатоз печени (NASH). Стеатоз также служит дополнительным фактором риска для донора, так как значительно повышает кровопотерю во время рассечения паренхимы печени, провоцирует развитие печеночной недостаточности или длительной гипербилирубинемии. Таким образом, считаем, что пациенты с выраженным стеатозом печени невыясненной этиологии не должны рассматриваться в качестве доноров.

Сосудистые осложнения являются одной из главных причин смертности и морбидности после ортотопической трансплантации печени. Наиболее часто встречается тромбоз печеночной артерии. У взрослых реципиентов тромбоз печеночной артерии развивается в 2,6 – 20,0 %, у детей 9 – 14,9%, наиболее часто – у детей до 1 года – 30%. Обычно тромбоз печеночной артерии возникает в течение 1 месяца после трансплантации. Ранний тромбоз печеночной артерии (до 14 дней) сопровождается развитием фульминантной печеночной недостаточности вследствие некроза печени, что приводит к потере графта. Диагноз устанавливают по данным доплерографии, подтверждают ангиографией. Тромбоз печеночной артерии служит показанием к ретрансплантации печени [9, 13, 14]. Летальность при тромбозе печеночной артерии варьирует от 30% до 70%. К факторам риска относят малый вес реципиента, малый объем трансплантата, ретрансплантация, способ артериальной реконструкции, анатомический вариант строения артериальной системы графта. Риск артериального тромбоза существенно возрастает у детей, особенно в возрасте до 1 года. Ретрансплантация увеличивает вероятность артериального тромбоза вследствие использования более сложных методик артериальной реконструкции. Применение артериального трансплантата повышает риск тромбоза до 23,8% в сравнении с обычными методами реконструкции – 5,4%. Реакция отторжения трансплантата является предрасполагающим фактором вследствие возрастающего сопротивления артериальному кровотоку через отечный трансплантат. Цитомегаловирусная инфекция также способствует тромбозу печеночной артерии, так как вирус поражает эндотелий, что сопровождается быстрой активацией свертывающей системы крови. Низкий кровоток по печеночной артерии способствует ее тромбозу. При трансплантации трупной печени кровоток ниже 400 мл/мин сопряжен с пятикратным риском развития тромбоза печеночной артерии в раннем послеоперационном периоде. В этой связи интраоперационная регистрация объемного кровотока в печеночной артерии позволяет прогнозировать и предупредить развитие раннего артериального тромбоза. В нашем случае тромбоз печеночной артерии развился в 5 случаях. В 2 х из них нами в ургентном порядке была выполнена ретрансплантация.

Увеличение портального кровотока имеет более весомое значение при трансплантации части печени от живого донора в сравнении с целой трупной печенью, так как в последнем случае возможностей для компенсации гемодинамических изменений значительно больше. Наблюдения за результатами трансплантации детской печени взрослому показали, что в послеоперационном периоде быстро развивается дисфункция графта, сопровождающаяся острой портальной гипертензией. Негативно влияет также тяжесть состояния больного, этиология цирроза и исходное функциональное состояние печени (класс В и С по Child–Pugh) когда GRWR менее 0,8%. Влияние портальной гемодинамики подтверждается тем, что после перевязки портосистемных коллатералей отмечено значительное увеличение портального кровотока в трансплантате. Таким образом, увеличение портального притока может повреждать трансплантат печени, что особенно проявляется при синдроме печени недостаточного размера (small for size syndrome).

Выводы

1. Трансплантация печени является единственным радикальным и эффективным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени различной этиологии.
2. Трансплантация печени от живого родственного донора значительно сокращает время пребывания реципиента в листе ожидания и улучшает послеоперационную выживаемость.
3. Главным принципом родственной трансплантации является сохранение здоровья донора, по этому первостепенное значение имеет его всестороннее обследование перед постановкой в лист ожидания.
4. На количество и характер послеоперационных осложнений значительно влияет исходное состояния реципиента.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Полученные результаты сопоставимы с результатами аналогичных зарубежных исследований, что дает возможность рекомендовать метод трансплантации печени для дальнейшего широкого распространения, как метод выбора лечения больных с терминальными стадиями заболеваний печени.

Література

1. Adam R. Liver transplantation: the current situation / R. Adam, E. Hoti // Semin Liver Dis. – 2009. – N. 29(1). – P. 3-18.
2. Calmus Y. Immunosuppression after liver transplantation / Y. Calmus // Presse Med. – 2009. – N. 38(9). – P. 1307-1313.
3. Donor livers with steatosis are safe to use in hepatitis C virus-positive recipients / P. Burra [et al.] // Liver Transpl. – 2009. – N. 15(6). – P. 619-28.
4. Early postoperative complications in recipients of living donor liver transplantation/ C.C. Lin [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2004. – N. 36(8). – P. 2338-41.
5. Modified techniques for adult-to-adult living donor liver transplantation / L.N. Yan. [et al.] // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2006. – N. 5(2). – P. 173-9.
6. One hundred and thirty-seven living donor pediatric liver transplants at Riyadh Military Hospital. Results and outlook for future / I. Khan [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2009. – N. 30(3). – P. 403-8.
7. Patient with hepatitis B and alcoholic liver disease before and after liver transplantation / S.C. Ward [et al.] // Semin Liver Dis. – 2009. – N. 29(2). – P. 233-7.
8. Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression after liver transplantation / M. Yoshitomi [et al.] // Transplantation. – 2009. – N. 87(4). – P. 606-14.
9. Selection of liver-transplant candidates for adult-to-adult living donor liver transplantation as the only surgical option for end-stage liver disease / N. Yamashiki [et al.] // Liver Transplantation. – 2006. – N. 12(7). – P. 1077-83.
10. Small-for-size graft in adult living-donor liver transplantation / H.H. Lee [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2004. – N. 36(8). – P. 2274-6.
11. Surgical complications after living donor liver transplantation in patients with biliary atresia: a relatively high incidence of portal vein complications / Y. Takahashi [et al.] // Pediatr Surg Int. – 2009. – N. 25(9). – P. 745-51.
12. Survival and hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV- and hepatitis C virus-coinfected patients: experience in a single center / M. Testillano [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2009. – N. 41(3). – P. 1041-3.
13. Особенности и результаты трансплантации печени от живого родственного донора у детей / О.Г. Котенко [и др.] // Клінічна хірургія. – 2008. – N. 4-5. – P. 19-20.
14. Современные аспекты трансплантации части печени от живого родственного донора в Украине/ О.Г. Котенко [и др.] // Трансплантологія. – 2008. – N. 1(10). – P. 194-200.
15. Трансплантация печени от живого родственного донора в Украин / О.Г. Котенко [и др.] // Трансплантологія. – 2007. – N. 1(9). – P. 136-138.

Резюме

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ ВІД ЖИВОГО РОДИННОГО ДОНОРА В УКРАЇНІ.

Котенко О. Г.

Висвітлені сучасні підходи до трансплантації печінки у дорослих та дітей. Наведені дані про потребу у виконанні трансплантації печінки, визначені покази до її виконання, розглянуті основні методи пересадки печінки від трупа та від живого родинного донора, питання імуносупресії, а також правові та деонтологічні проблеми. Наведені результати 78 трансплантацій печінки від живого родинного донора, що виконані на базі Національного інституту хірургії та трансплантології ім. акад. О.О.Шалімова.

Ключові слова: трансплантація печінки, цироз печінки, печінкова недостатність

Стаття надійшла 19.04.10

LIVER TRANSPLANTATION FROM LIVING RELATIVE DONOR IN UKRAINE

Kotenko O.G.

Detailed modern approach to liver transplantation in children and adults. Provided data about needs in performing of liver transplantation, established indications for its performance, described main methods of liver transplantation from living and cadaveric donor, protocol of immunosuppressant. Analyzed results of 78 liver transplants from living relative donors in National institute of Surgery and Transplantation named by O.O.Shalimov, Ukraine.

Key words: liver transplantations, liver cirrhosis, liver insufficiency.