

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-50-60

## БИЛИАРНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ ВЕСОМ ДО 15 КГ; СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ «ПРОТОК В ПРОТОК» И ГЕПАТИКОЕЮНОСТОМИИ НА ПЕТЛЕ ПО РУ

S.M. Dehghani<sup>1</sup>, M. Ataollahi<sup>1</sup>, F. Salimi<sup>1</sup>, K. Kazemi<sup>1</sup>, S. Gholami<sup>1</sup>, I. Shahramian<sup>2</sup>, F. Parooie<sup>2</sup>, M. Salarzaei<sup>2</sup>, A. Aminisefat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Трансплантация печени – эффективный способ лечения острой и хронической печеночной недостаточности и метаболических заболеваний печени, позволяющий обеспечить хорошее качество жизни более чем 80% реципиентов. Мы поставили задачу оценить результаты использования методов «проток в проток» и гепатикоюностомии на петле по Ру при трансплантации печени детям весом менее 15 кг. **Материалы и методы.** В это одноцентровое ретроспективное исследование включали детей массой менее 15 кг, которым была проведена трансплантация печени в Центре трансплантации органов больницы при Ширазском университете медицинских наук с 2009-го по 2019 г. За 10 лет пациентам была проведена 181 трансплантация с билиарной реконструкцией методом «проток в проток» (группа 1) и гепатикоюностомией на петле кишечника, выключенной по Ру (группа 2). Все данные получены из медицинских записей пациентов, протоколов операций и данных послеоперационного наблюдения. Для анализа использовали программное обеспечение SPSS-V21. **Результаты исследования.** Из всех пациентов 94 больным проведена реконструкция желчевыводящих путей методом «проток в проток» (группа 1), в 87 случаях проводили гепатикоюностомию на петле по Ру (группа 2). Средний возраст пациентов составил  $2,46 \pm 1,5$  года. Наиболее часто показанием к операции являлась атрезия желчевыводящих путей (32%). Самым частым осложнением после хирургического вмешательства в обеих группах была инфекция. Осложнения со стороны сердечно-легочной системы значительно чаще наблюдались в группе 2 (24,1% против 4,3%) ( $p < 0,001$ ). Инфекционные осложнения также значительно чаще отмечены в группе 2. **Заключение.** В нашем исследовании выявлена достаточно высокая частота послеоперационных инфекционных осложнений, которые встречались чаще у пациентов, которым проводили гепатикоюностомию на петле по Ру. За исключением осложнений со стороны желчевыводящих путей, которые в основном наблюдались в группе «проток в проток», другие осложнения чаще встречались в группе гепатикоюноанастомоза на петле по Ру.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, реконструкция желчевыводящих путей «проток в проток», гепатикоюностомия на петле по Ру, осложнения операций на желчевыводящих путях.

## LIVER TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS UNDER 15-KG; DUCT-TO-DUCT VS. ROUX-EN-Y HEPATICOJEJUNOSTOMY BILIARY ANASTOMOSES

S.M. Dehghani<sup>1</sup>, M. Ataollahi<sup>1</sup>, F. Salimi<sup>1</sup>, K. Kazemi<sup>1</sup>, S. Gholami<sup>1</sup>, I. Shahramian<sup>2</sup>, F. Parooie<sup>2</sup>, M. Salarzaei<sup>2</sup>, A. Aminisefat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran

**Back ground.** Liver transplantation is an effective treatment for acute or chronic liver failure and metabolic liver disease, which is associated with good quality of life in over 80 percent of recipients. We aimed to evaluate outcome

**Corresponding author:** Iraj Shahramian, Full Professor of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.  
Tel/fax: +985432239031. E-mail: ir\_buper@yahoo.com

of duct-to-duct vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses in pediatric liver transplant recipients below 15-kg. **Methods.** In this single-center retrospective study, all children less than 15 kg that have undergone liver transplantation at Nemazee Hospital Organ Transplant Center affiliated with Shiraz University of Medical Sciences from 2009 till 2019, were enrolled. Over a 10-yr period, 181 liver transplants were performed in patients with two techniques including duct-to-duct (Group 1) vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses (Group 2). All data was collected from patients' medical records, operative notes, and post-transplant follow up notes. Data was analyzed by SPSS software V21. **Results.** Overall, 94 patients had duct to duct anastomosis (group 1) and 87 cases had Roux-en-Y hepaticojejunostomy (group 2). The mean age of the patients was  $2.46 \pm 1.5$ . The most common underlying diseases was biliary atresia (32%). The most prevalent complication after the surgery was infection in both groups. cardiopulmonary problems were significantly higher in group 2 (24.1% vs 4.3%) ( $p < 0.001$ ). The rate of infection was significantly higher in group 2, as well. **Conclusion.** Our study showed a relatively high rate of post-operative infection which was the most among patients who had undergone Roux-en-Y hepaticojejunostomy. Except from biliary complications which were mostly observed in DD group, other complications were more common among Roux-en-Y group.

*Keywords: liver transplantation, duct-to-duct biliary reconstructions, Roux-en-Y hepaticojejunostomy, Biliary complications.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) – общепринятый способ лечения острой и хронической печеночной недостаточности, а также метаболических заболеваний печени. Выживаемость после ТП значительно повысилась в развитых странах, что уменьшило настороженность в отношении этого метода лечения в мире. Появление новых иммуносупрессивных препаратов, совершенствование техники операции и способов консервации органов, разработка специальных сопутствующих методик анестезии и реанимации привели к значительному улучшению выживаемости пациентов. У детей и их семей появился шанс вернуться к нормальной жизни. Большинство детей после успешной трансплантации печени достигают нутритивной реабилитации и могут вести нормальный образ жизни. Многие из них достигают половой зрелости и имеют нормальную фертильность. Трансплантация печени у детей получила развитие в последние десятилетия. Разработка методов пересадки трансплантатов уменьшенного размера и трансплантации от живых доноров значительно снизила уровень смертности у детей, страдающих заболеваниями печени в терминальной стадии [1, 2]. Однако, несмотря на продолжающееся совершенствование хирургической техники, после операций на желчевыводящих путях по-прежнему часто (от 10 до 50%) встречаются такие связанные со значительной смертностью осложнения, как подтекание из желчных протоков и анастомоза и стриктуры [3, 4]. Хотя связанные с желчевыводящими путями осложнения трансплантации печени у детей не коррелируют с уменьшением выживаемости пациентов, они значительно влияют на течение послеоперационного периода, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, необходимость оперативного и других видов вмешательств, а иногда и повторной трансплантации. Билиарный анастомоз называют ахилле-

совой пятой ортотопической трансплантации печени [5]. Такие осложнения, как подтекание, стриктура, свищ, инфекция и формирование камней в желчных протоках, привели к необходимости разработки технически новых методов. Первые реконструкции желчных протоков выполнялись путем петлевой холедохоюностомии и гепатикоеюностомии на петле, выключенной по Ру, желчный пузырь использовали в качестве кондуита. В 1980-х годах наиболее популярной техникой стала холедохо-холедохостомия «проток в проток» через Т-образную трубку. В течение последних двух десятилетий основным методом реконструкции стал анастомоз «проток в проток» без Т-образной трубки. С появлением в 1990-х годах трансплантации печени от живого донора начали выполнять реконструкцию желчных путей без кишечного анастомоза [5]. Гепатикоеюностомия на петле по Ру являлась стандартным методом операции при трансплантации печени от живого донора, недостатками этого метода являются относительно продолжительное время операции и более высокий риск контаминации из-за формирования анастомоза с петлей кишки, выключенной по Ру. Теоретически реконструкция желчных протоков «проток в проток» имеет некоторые преимущества по сравнению с гепатикоеюностомией по Ру, а именно отсутствие манипуляций на желудочно-кишечном тракте, меньшая длительность операции и легкость эндоскопического доступа к месту анастомоза в случае возникновения осложнений. Это стандартный метод выбора для выполнения билиарного анастомоза при трансплантации печени от посмертного донора. Использование техники билиарной реконструкции «проток в проток» при трансплантации печени от живого донора позволяет избежать внекишечного анастомоза, сформировать более физиологичные, чем при анастомозе на петле по Ру, желчевыводящие пути, а сохранение функции сфинктера нижней части желчного протока

может уменьшить риск рефлюкса кишечного содержимого в желчные пути. Билиарная реконструкция «проток в проток» является стандартной техникой при трансплантации печени у взрослых. С другой стороны, распространенность атрезии желчных протоков и технические сложности, связанные с небольшим размером и хрупкостью протока реципиентов детского возраста, привели к гораздо большему распространению гепатикоеюностомии на петле по Ру.

Техника трансплантации печени требует дальнейшего совершенствования, и перед специалистами стоит много нерешенных проблем. Эволюция методов трансплантации печени привела к улучшению результатов лечения пациентов. В литературе недостаточно данных о результатах использования двух рассматриваемых методов реконструкции желчевыводящих путей при трансплантации печени [10]. Целью этого исследования было сравнить результаты билиарной реконструкции «проток в проток» и гепатикоеюностомии на петле по Ру у детей – реципиентов печени с массой тела менее 15 кг.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В это одноцентровое ретроспективное исследование были включены дети массой менее 15 кг, которым проводили трансплантацию печени в Центре трансплантации органов больницы при Ширазском университете медицинских наук в период с 2009-го по 2019 г. За 10-летний период выполнена 181 трансплантация с реконструкцией желчеотведения методами «проток в проток» (группа 1) и гепатикоеюностомии на петле по Ру (группа 2). Данные были получены из электронной медицинской документации: проанализированы такие характеристики, как возраст, история заболевания, детали операции трансплантации, послеоперационное наблюдение. Информация о послеоперационном периоде включала выживаемость пациента и трансплантата. Данные были выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для статистического анализа использовали точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента и логранговый критерий. За статистически значимые принимали значения  $p < 0,05$ . Все реципиенты печени с полным или частичным трансплантатом имели массу тела менее 15 кг. Данные были собраны из медицинских карт пациентов, протоколов операций, послеоперационного наблюдения. Анализировали такие демографические характеристики, как возраст, пол, вес, а также первичный диагноз, балл по шкале PELD (шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей), наличие ранее проведенных вмешательств на желчных путях, тип и вес трансплантата, тип донора, дата трансплантации, продолжительность ишемии трансплантата, продолжительность операции, наличие желчных и сосудистых осложнений. Пациентов разделили на две группы в зависи-

мости от типа выполненного во время трансплантации билиарного анастомоза: реконструкция «проток в проток» и реконструкция желчных путей методом гепатикоеюностомии на петле, выключенной по Ру. Анастомоз «проток в проток» преимущественно выполняли во всех случаях, когда оперирующий хирург считал это технически выполнимым. Были зарегистрированы осложнения со стороны желчевыводящих путей, такие как подтекание из желчных протоков, стриктуры или развитие холангита. Подтекание из желчных протоков из участков анастомоза диагностировали на основании холангиограмм; осложнение считалось серьезным, если для его устранения требовалось какое-либо дальнейшее вмешательство. Стриктуры желчных путей диагностировали на основании динамики ферментов печени, указывающей на холестаза, и холангиограммы, демонстрирующей наличие стриктуры. Холангит предполагали у любого пациента, у которого развивалась лихорадка или наблюдались повышенные уровни лейкоцитов и билирубина. Сосудистые осложнения включали тромбоз или стриктуру печеночной артерии. Оба сосудистых осложнения первоначально были диагностированы с помощью ультразвуковой доплерографии с последующим подтверждением стеноза артерии с помощью ангиограммы. Также учитывалась смертность в обеих группах. Для сравнения обеих групп в основном использовались t-критерий Стьюдента и хи-квадрат Пирсона. Дальнейший статистический анализ проводился с использованием точного критерия Фишера с расширением Фримена–Халтона, когда это было необходимо.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Дооперационные характеристики пациентов

Из общего числа пациентов 94 была выполнена билиарная реконструкция с выполнением анастомоза «проток в проток» (группа 1), и в 87 случаях была выполнена гепатикоеюностомия на петле по Ру. Впоследствии из исследования исключили 46 человек из группы 1 и 43 человека из группы 2. Средний возраст пациентов составил  $2,468 \pm 1,5711$  года (0,5–10), а их средний вес составил  $10,403 \pm 2,5501$  кг (4–15). Наиболее частыми заболеваниями, потребовавшими проведения операции, были атрезия желчевыводящих путей (32%), PFC – прогрессирующий внутрипеченочный холестаза (17,1%), тирозинемия (16%) и синдром Криглера–Найяра (10,5%). Наиболее частым осложнением перед операцией среди наших пациентов являлся асцит – с частотой 8,8%. Средний балл по шкале PELD в группе 1 и группе 2 перед операцией составлял  $15,19 \pm 8,9$  и  $19,64 \pm 6,9$  соответственно. Из 94 пациентов группы 1 в 44 случаях пациентам проведена трансплантация части печени,

в 23 – сплит-трансплантация, а в 27 – целого органа. В группе 2 – 61, 13 и 12 пациентов соответственно. В группе 1 донором чаще всего являлся посмертный донор, а в группе 2 – матери пациентов. Полные предоперационные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

**Показатели в послеоперационном периоде**

Наиболее часто используемыми иммуносупрессивными препаратами в обеих группах были преднизолон и такролимус. По нашим данным, пациенты группы 1 значительно чаще нуждались а преднизолоне, такролимусе и микофенолате, чем пациенты группы 2 (p < 0,05). Наиболее частыми осложнениями в обеих группах были инфекционные. Сердечно-легочные осложнения значительно чаще встречались в группе 2 (24,1% в сравнении с 4,3%) (p < 0,001). Частота инфекционных осложнений была значительно выше также в группе 2. Частота осложнений, связанных с желчными путями, была выше в груп-

пе 1, но различие не было статистически значимым. Из повторных вмешательств реже всего выполняли дренирование, а наиболее распространенными хирургическими процедурами были эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография и гепатикоеюностомия на петле по Ру после техники «проток в проток», обе с распространенностью 7%. Наиболее частыми причинами смерти были инфекция (9,2%), сепсис (8,3%) и отторжение (6,1%) (табл. 2).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Несмотря на то что наиболее распространенным типом билиарного анастомоза является гепатикоеюностомия «проток в проток», все еще ведутся дискуссии о безопасности этого метода в педиатрии [11–13]. Некоторые исследователи предлагают в качестве метода выбора гепатикоеюностомию на петле по Ру, поскольку она связана с меньшей частотой образования стриктур и более высокой частотой приживления трансплантата. Данных об использовании этих методов у детей недостаточно. Поскольку наиболее

Таблица 1

**Предоперационные характеристики пациентов**

Предоперационные характеристики		Группа 1	Группа 2
Пол мужской/женский		54/40	47/40
Возраст		2,829 ± 1,5551 (0,5–8)	2,078 ± 1,5018 (0,5–10)
Вес		11,178 ± 2,3343 (6–15)	9,567 ± 2,5209 (4–15)
Балл по шкале PELD		15,19 ± 8,9	19,64 ± 6,9
Тип донора	Мать	26	29
	Отец	16	27
	Посмертный донор	49	25
	Дядя или тетя	3	6
Тип трансплантата	Часть печени	44	61
	Сплит-трансплантация	23	13
	Целая печень	27	12
Заболевание	PFIC	31 (17,1%)	
	Внутрипеченочный холестаз	2 (1,1%)	
	Синдром Криглера–Найяра	19 (10,5%)	
	Тирозинемия	29 (16%)	
	Атрезия желчевыводящих путей	58 (32%)	
	Криптогенный	9 (5%)	
	НСС (гепатоцеллюлярная карцинома)	3 (1,7%)	
	Аутоиммунный гепатит	4 (2,2%)	
	Гиперхолестеринемия	6 (3,3%)	
	Неонатальный гепатит	6 (3,3%)	
	Киста холедоха	2 (1,2%)	
	Иные*	12 (6,6%)	
Осложнения	Энцефалопатия	3 (1,7%)	
	Желудочно-кишечное кровотечение	4 (2,2%)	
	Асцит	16 (8,8%)	
	Гепаторенальный синдром (HRS)	1 (0,6%)	
	Гепатопульмональный синдром (HPS)	1 (0,6%)	

Примечание. \* – Заболевания, такие как гепатит, болезнь Кароли, болезни накопления гликогена, гепатобластома, синдром Алажилия, MSUD (болезнь кленового сиропа) и метилмалоновая ацидемия.

распространенным типом осложнений, сопровождающих эту процедуру, являются осложнения со стороны желчевыводящих путей, некоторые исследования были сосредоточены на этом типе осложнений. По данным некоторых небольших исследований, частота осложнений со стороны желчевыводящих путей после оптимизации техники формирования анастомоза «проток в проток» при трансплантации печени у детей составляет 28,6–47,7% [14, 15]. Между тем соответствующая частота для взрослых составляет 26,9% [16]. Более свежее исследование показало, что частота осложнений со стороны желчевыводящих путей составляет 12,7% в группе из 298 детей, ко-

торым была проведена трансплантация печени от живого донора, 75% из которых выполнен анастомоз «проток в проток» [17]. Частота этого осложнения была ниже у пациентов, которым выполняли гепатикоюностомию на петле по Ру (12,6%) в сравнении с группой, которой выполнен анастомоз методом «проток в проток» (20,2%). Как бы то ни было, эта разница не была статистически значимой. В этом исследовании помимо обсуждавшихся в ранних работах наиболее часто встречающихся билиарных осложнений также рассматривали и сравнивали другие осложнения использованных способов реконструкции желчеотведения. Наиболее частым осложнени-

Таблица 2

**Послеоперационные характеристики пациентов**

Послеоперационные характеристики пациентов		Группа 1	Группа 2
Потребовалась иммуносупрессивная терапия	Преднизолон	91 (96,8%)	70 (80,5%)
	Циклоспорин	3 (3,2%)	4 (4,6%)
	Такролимус	87 (92,6%)	67 (77%)
	Микофенолата мофетил	22 (23,4%)	9 (10,3%)
	Сиролимус	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Осложнения	Осложнения со стороны желчевыводящих путей	19 (20,2%)	11 (12,6%)
	Сосудистые осложнения	9 (9,6%)	11 (12,6%)
	Инфекция	36 (38,3%)	49 (56,3%)
	Асцит	3 (3,2%)	7 (8%)
	Судороги	4 (4,35)	8 (9,2%)
	Нарушение работы почек	2 (2,1%)	6 (6,9%)
	Сердечно-легочные нарушения	4 (4,3%)	21 (24,1%)
	Острое отторжение	23 (24,5%)	16 (18,4%)
	Хроническое отторжение	2 (2,1%)	1 (1,1%)
Необходимость устранения стриктуры желчевыводящих путей	Не требовалось	167 (92,3%)	
	Чрескожная чреспеченочная холангиография	4 (2,2%)	
	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	7 (3,9%)	
	Информация отсутствует	3 (1,7%)	
Необходимость хирургического восстановления	Не требовалось	171 (94,5%)	
	Восстановительная операция «проток в проток»	1 (0,6%)	
	Гепатикоюностомия на петле по Ру после операции «проток в проток»	7 (3,9%)	
	Информация отсутствует	2 (1,1%)	
Необходимость дренирования	Не требовалось	179 (98,9%)	
	Информация отсутствует	2 (1,1%)	
Причина смерти	Кровотечение	3 (1,7%)	
	Первично не функционирующий трансплантат	6 (3,3%)	
	Некроз печени	2 (1,1%)	
	Легочная патология	5 (2,8%)	
	Отторжение	11 (6,1%)	
	Сепсис	15 (8,3%)	
	Почечная недостаточность	3 (1,7%)	
	Судороги	1 (6%)	
	Пневмония	7 (3,9%)	
	Остановка сердца	9 (5%)	
	Инфекция	4 (9,2%)	
	Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание	9 (5%)	
	Прочее	12 (6,6%)	
	Информация отсутствует	4 (2,2%)	

ем обоих методов была инфекция. Несмотря на то что иммунодепрессанты в основном использовались у пациентов группы с билиарной реконструкцией «конец в конец», инфекционные осложнения чаще наблюдались среди пациентов, которым выполняли гепатикоеюностомию с петлей, выключенной по методу Ру, что может быть связано с большей продолжительностью операции. Наше исследование показало, что инфекционные осложнения после операции развились у 38% пациентов группы 1 и 56% группы 2. В частности, около 15% наших пациентов умерли либо от инфекции, либо от сепсиса. Частота острого и хронического отторжения была выше в группе 1, однако эта разница не была статистически значимой. Одним из наиболее частых сосудистых осложнений у пациентов после трансплантации печени является тромбоз печеночной артерии (ТПА), который способствует развитию осложнений со стороны желчевыводящих путей. Некоторые исследования продемонстрировали, что при трансплантации печени у взрослых частота ТПА при билиарной реконструкции с выключением петли методом Ру была выше, чем при формировании анастомоза «проток в проток». Авторы расценили гепатикоеюностомию на петле по Ру как фактор риска ТПА [18]. Исследования у детей также выявили более высокий риск ТПА при билиарной реконструкции с выключением петли по Ру (9%), чем при пластике анастомозом «проток в проток» (3,3%) [19], что соотносится с результатами нашего исследования. Частота сосудистых осложнений при гепатикоеюностомии на петле по Ру составила 12,6% в сравнении с 9,6% в группе с наложением анастомоза «проток в проток». Одной из причин, которые могли привести к такой разнице, является то, что реконструкция по Ру приводит к компрессии артериального анастомоза [19].

В этом исследовании рассматривали также сердечно-легочные осложнения, которым в ранних исследованиях уделяли меньше внимания. Некоторые исследования показали, что частота дыхательной недостаточности после гепатикоеюностомии на петле по Ру составляет около 10% [20]. Kawachi et al. также продемонстрировали в своем исследовании, что у одного пациента (10%) развилась идиопатическая сердечная недостаточность после операции гепатикоеюностомии на петле по Ру, а легочные осложнения наблюдались также у 1 пациента (10%) которому выполнен анастомоз «проток в проток» [21]. В на-

шем исследовании сердечно-легочные осложнения были выше в группе 2 (24,1%) в сравнении с группой 1 (4,3%). Эта разница являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Наши данные подтверждаются исследованием Stilling et al., включавшем 139 взрослых пациентов с повреждением желчных протоков после холецистэктомии, которым была выполнена восстановительная операция гепатикоеюностомии на петле по Ру. Авторы сообщают, что у 12% пациентов развились сердечно-легочные осложнения в течение 1 месяца после операции [22]. S.V. McDiarmid et al. в 2003 г. исследовали трансплантацию печени у детей. Их исследование показало, что долгосрочные перспективы детей, которым проводится трансплантация печени, вероятно, будут ограничены донорским пулом, побочными эффектами иммунодепрессантов и потенциальным развитием посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания или других опухолей [1]. T. Kimura et al. в своем исследовании, выполненном в 2006 г., на основании трех наблюдений продемонстрировали, что в детской трансплантации печени от живого родственного донора реконструкция желчных путей методом «проток в проток» оказалась возможным и безопасным методом [6]. Y. Shirouzu et al. сравнивали результаты гепатикоеюностомии на петле по Ру и анастомоза «проток в проток» в 2008 г. Их результаты показали, что их хирургическая техника с использованием билиарной реконструкции «проток в проток» у реципиентов весом не более 10 кг дает превосходные результаты с низкой частотой осложнений со стороны желчевыводящих путей, включая подтекание и стриктуры [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало относительно высокую частоту послеоперационной инфекции, максимальной среди пациентов, которым проводилась гепатикоеюностомия на петле по Ру. За исключением осложнений со стороны желчевыводящих путей, которые в основном наблюдались в группе с билиарным анастомозом «проток в проток», другие осложнения чаще встречались в группе гепатикоеюностомии на петле по Ру.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Статья поступила в редакцию 26.01.2021 г.*

## INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is an established curative therapy for acute or chronic liver failure or liver metabolic disease. Survival after LT has improved significantly in developed countries and this has increased the awareness of this treatment modality in the developing world. The development of newer immunosuppressive drugs, refinements in operative technique, improved organ preservation, advances in allied service specially anesthesia and intensive care have contributed to a dramatic improvement in the survival of these patients. It is essential to encourage both the child and the family to return to a normal life as far as possible. Most of the children who survive liver transplantation will achieve nutritional rehabilitation and a normal lifestyle. Most will enter puberty normally, and fertility is normal. Pediatric liver transplantation has been evolving over recent decades. The developments in reduced sized grafts and living donor liver transplants have significantly reduced mortality rates for pediatric patients suffering from end-stage liver disease [1, 2]. However, despite continuous improvements in surgical techniques, biliary complications including leakage from biliary radicals, anastomotic leaks, and strictures are still associated with significant morbidity and mortality occurring with an incidence of 10% to 50% [3, 4]. Although transplant-related biliary complications are not associated with decreased patient survival in pediatrics, these complications do cause considerable morbidity, increased length of stay, need for increased operative and non-operative interventions, and occasionally re-transplantation. Historically, the biliary anastomosis has been termed the Achilles heel of orthotopic liver transplantation [5]. Complications such as leakage, stricture, fistula, infection, and cast formation led to the evolution of new technical methods. Early biliary reconstructions were performed using loop choledochojunostomy and Roux-en-Y hepaticojejunostomy, as well as using the gallbladder as a conduit. In the 1980s, duct-to-duct choledochocholedochostomy drainage over a T-tube became the most popular technique. During the past two decades, duct-to-duct anastomosis without a T-tube has become the primary method of reconstruction. With the advent of living donor liver transplantation in the 1990s, reconstruction without enteric anastomosis has been performed (5). Although Roux-en-Y hepaticojejunostomy has been the standard procedure in LDLT, the disadvantages of this technique are a comparatively long operative time and higher risk of contamination due to construction of the Roux-en-Y limb. Theoretically, Duct-to-duct biliary reconstruction has some benefits when it is compared with the Roux-en-Y procedure, namely no manipulation of the gastrointestinal tract, a shorter operative time and allowing for easy endoscopic access to the anastomotic site if complications arise. It is the standard technique of choice for biliary anastomosis in cadaveric liver

transplantation. When the duct-to-duct technique can be employed for LDLT, an extra-intestinal anastomosis can be avoided, the continuity is more physiologic than that of RYHJ, and preservation of the sphincter function of the lower bile duct may reduce the risk of enteric reflux into the biliary tract. Also, Duct-to-duct biliary reconstruction is mostly the standard technique in adult liver transplantation. On the other hand, the predominance of biliary atresia along with the technical challenges related to the small size and fragility of recipient's duct in the pediatric age population have made Roux-en-Y hepaticojejunostomy far more common. There are still a lot to learn and there are future challenges to improve liver transplantation techniques. The evolution of the field of liver transplantation has resulted in improved patient outcomes. A paucity of data exists for the outcomes of these two techniques [10]. The aim of this study was to compare the outcomes of duct-to-duct vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses in pediatric liver transplant recipients below 15-kg.

## METHODS

In this single-center retrospective study, all children less than 15 kg that have undergone liver transplantation at Nemazee Hospital Organ Transplant Center affiliated with Shiraz University of Medical Sciences from 2009 till 2019, were enrolled. Over a 10-yr period, 181 liver transplants were performed in patients with two techniques including duct-to-duct (Group 1) vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses (Group 2). The electronic medical record was used to collect patients' characteristics including age, medical history, details of transplantation surgery, and postoperative hospital course. Postoperative information collected included patient and graft survival. Data were expressed as means  $\pm$  standard deviation. Fisher's exact test, unpaired *t* tests, and the log-rank test were used for statistical analysis. *P* values less than 0.05 were regarded as significant. All liver recipients, of a whole or partial liver graft, weighing less than 15 kg were included. All data were collected from patients' medical records, operative notes, and post-transplant follow up notes. Demographic data such as age, sex, weight, primary diagnosis, PELD (pediatric end-stage liver disease) score, previous biliary tract surgeries, type and weight of graft, type of donor, date of transplantation, graft ischemia time, operative time, biliary and vascular complications were collected. Patients were divided into two groups based on the type of biliary anastomosis done during surgery: duct-to-duct biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction. Duct-to-duct biliary anastomosis was preferably performed whenever it was thought to be technically feasible by the operating surgeon. Biliary complications including biliary leaks, strictures, or development of cholangitis were recorded. Biliary leaks from anastomotic sites were diagnosed based on cholangio-

grams and were considered as significant complications if any further intervention was deemed to be necessary. Biliary strictures were diagnosed based on cholestatic trend of liver enzymes suggestive of a stricture in addition to a confirmatory cholangiogram demonstrating the presence of a stricture. Cholangitis was considered in any patient developing fever or raised level of white cell count with elevated bilirubin. Vascular complications consisted of hepatic artery thrombosis or stricture. Both vascular complications were initially diagnosed by Doppler ultrasound with further confirmation of arterial stenosis by angiogram. Mortality rate of two groups were also considered. Student's t-test and Pearson's chi-square were primarily used to compare both groups. Further statistical analysis was performed using Fisher's exact test with the Freeman-Halton extension when appropriate.

**RESULTS**

**Pre-operative characteristics of the patients**

Overall, 94 patients had duct to duct anastomosis (group 1) from which 46 expired and 87 cases had Roux-

en-Y hepaticojejunostomy (group 2) from which 43 cases passed away. The mean age of the patients was  $2.468 \pm 1.5711$  year (0.5–10) and their mean weight was  $10.403 \pm 2.5501$  Kg (4–15). The most common underlying diseases were biliary atresia (32%), PFIC (17.1%) tyrosinemia (16%) and Crigler-Najjar (10.5%). The most common complication before the surgery was ascites with a prevalence of 8.8% in our patients. The mean PELD scores in group 1 and 2 before surgery were  $15.19 \pm 8.9$  and  $19.64 \pm 6.9$  respectively. Out of 94 patients in group 1, 44 underwent partial liver transplantation, 23 experienced split transplantation and 27 had whole organ transplantation. The corresponding numbers in the group 2 were 61, 13, and 12 patients. The most common donor relation in group one was DD and in group 2, mothers were the most donors. The complete pre-operative characteristics of patients are listed in table 1.

**Post-operative characteristics**

Prednisolone and Tacrolimus were the most required immunosuppressive used in both groups. Our data show-

Table 1

**Pre-operative characteristics of patients**

Pre-operative characteristics		Group 1	Group 2
Male/Female		54/40	47/40
Age		$2.829 \pm 1.5551$ (0.5–8)	$2.078 \pm 1.5018$ (0.5–10)
Weight		$11.178 \pm 2.3343$ (6–15)	$9.567 \pm 2.5209$ (4–15)
PELD score		$15.19 \pm 8.9$	$19.64 \pm 6.9$
Donor Relation	Mother	26	29
	Father	16	27
	DD	49	25
	Uncle or Aunt	3	6
Graft type	Partial	44	61
	Split	23	13
	Whole organ	27	12
Underlying disease	PFIC	31 (17.1%)	
	Intrahepatic Cholestasis	2 (1.1%)	
	Crigler-Najjar	19 (10.5%)	
	Tyrosinemia	29 (16%)	
	Biliary Atresia	58 (32%)	
	Cryptogenic	9 (5%)	
	HCC	3 (1.7%)	
	Autoimmune Hepatitis	4 (2.2%)	
	Hypercholesterolemia	6 (3.3%)	
	Neonatal Hepatitis	6 (3.3%)	
	Choledochal Cyst	2 (1.2%)	
Other*	12 (6.6%)		
Complications	Encephalopathy	3 (1.7%)	
	GI bleeding	4 (2.2%)	
	Ascites	16 (8.8%)	
	Hepatorenal Sx	1 (0.6%)	
	Hepatopulmonary sx	1 (0.6%)	

Note. \* Other: the underlying diseases which contain problems like hepatitis, Caroli, glycogen storage disease, Hepatoblastoma, Alagille syndrome, MSUD and Methylmalonic acidemia.

ed that the patients who need Prednisolone, Tacrolimus and Mycophenolate in group 1 were significantly more than group 2 (P value <0.05). The most prevalent complication after the surgery was infection in both groups. cardiopulmonary problems were significantly higher in group 2 (24.1% vs 4.3%) (p < 0.001). The rate of infection was significantly higher in group 2, as well. Although the rate of biliary complications was higher in the group 1, this difference was not statistically significant. The least needed re-operation was drainage of the collection and the most prevalent surgical procedures were ERCP and Roux-en-Y Hepaticojejunostomy after Duct to Duct, both with the prevalence of 7%. The most

common causes of death were infection (9.2%), sepsis (8.3%) and rejection (6.1%) (table 2).

**DISCUSSION**

Despite the fact that the most common type of biliary anastomosis is duct to duct hepaticojejunostomy biliary anastomosis, there is still discussion about the safety of this method in pediatrics [11–13]. Some studies suggested Roux-en-Y hepaticojejunostomy as the method of choice as it is associated with lower stricture formation and higher graft survival. There are not enough reports on using these methods in children. As the most prevalent type of complication followed by this procedure is

Table 2

**Post-operative characteristics of patients**

	Post-operative characteristics	Group 1	Group 2
Immunosuppressive treatment requirement	Prednisolone	91 (96.8)	70 (80.5)
	Cyclosporine	3 (3.2)	4 (4.6)
	Tacrolimus	87 (92.6)	67 (77)
	Mycophenolate	22 (23.4)	9 (10.3)
	Sirolimus	1 (1.1)	1 (1.1)
Complications	Biliary Complications	19 (20.2)	11 (12.6)
	Vascular Complications	9 (9.6)	11 (12.6)
	Infection	36 (38.3%)	49 (56.3%)
	Ascites	3 (3.2%)	7 (8%)
	Convulsions	4 (4.35)	8 (9.2%)
	Renal problems	2 (2.1%)	6 (6.9%)
	Cardiopulmonary problem	4 (4.3%)	21 (24.1%)
	Acute Rejection	23 (24.5%)	16 (18.4%)
	Chronic rejection	2 (2.1%)	1 (1.1%)
Bile duct dilatation requirement	No Need	167 (92.3%)	
	PTC	4 (2.2%)	
	ERCP	7 (3.9%)	
	Missing	3 (1.7%)	
Need for surgical repair	No Need	171 (94.5%)	
	Duct to Duct repair	1 (0.6%)	
	Roux-en-Y Hepaticojejunostomy after Duct to Duct	7 (3.9%)	
	Missing	2 (1.1%)	
Need for drainage of the collection	No Need	179 (98.9%)	
	Missing	2 (1.1%)	
Cause of death	Bleeding	3 (1.7%)	
	PNF	6 (3.3%)	
	Liver Necrosis	2 (1.1%)	
	Pulmonary Problems	5 (2.8%)	
	Rejection	11 (6.1%)	
	Sepsis	15 (8.3%)	
	Renal Failure	3 (1.7%)	
	Convulsion	1 (6%)	
	Pneumonia	7 (3.9%)	
	Cardiac arrest	9 (5%)	
	Infection	4 (9.2%)	
	PTLD	9 (5%)	
	Other	12 (6.6%)	
	Missing	4 (2.2%)	

biliary complication, some studies focused on this type of complication. The biliary complication rate after optimizing duct to duct anastomosis has been reported to be around 28.6–47.7% in children based on some earlier small reports [14, 15]. Meanwhile, the corresponding rate for adults was reported 26.9% [16]. However, A more recent study indicated a 12.7% rate of biliary complication in a group of 298 LDLT pediatrics, 75% of which had undergone duct to duct anastomosis [17]. The prevalence of this complication was lower in patients who have undergone Roux-en-Y surgery (12.6%) compared with the duct to duct anastomosis group (20.2%). However, this difference was not significant.

In this study, in addition to biliary complication, which is the most common complication discussed in previous studies, other complications related to these procedures were also discussed and compared. The most prevalent complication in both techniques was infection. Despite the fact that most of our immunosuppressive agents were mostly used in the DD group, the rate of infection was higher among Roux-en-Y patients which can be related to the higher length of the operation time. Our study indicated that around 38% OF DD group and 56% of Roux-en-Y group developed infection after surgery. More specifically, about 15% of our patients died either from infection or sepsis. Acute and chronic rejections both showed higher rates among DD group. However, these differences were not significant. One of the most common vascular complications in liver transplant patients is Hepatic artery thrombosis (HAT), which has been identified as a cause of biliary complication. Some studies have shown that the incidence of HAT in Roux-en-Y reconstruction was higher than DD anastomosis in adult liver transplantation and have identified Roux-en-Y surgery as a risk factor for HAT [18]. Studies in children have also found the higher rates of HAT in Roux-en-Y reconstruction (9%) than its prevalence in DD anastomosis group (3.3%), which was consistent with our study [19]. The prevalence of vascular complications in Roux-en-Y surgery group was 12.6% compared with 9.6% in DD group. One of the reasons that might cause this difference is that Roux-en-Y construction leads to compression of the arterial anastomosis [19]. The cardiopulmonary complication was also one of the significant complications in this study that has been less noticed in previous studies. Some studies have shown a prevalence of respiratory failure following Roux-en-Y hepaticojejunostomy is about 10% [20]. Kawachi et al. also showed in their study that one patient (10%) had idiopathic cardiac failure following Roux-en-Y surgery and pulmonary complications observed in one patient (10%) who have undergone duct to duct anastomosis [21]. In this study, cardiopulmonary complications were higher in Roux-en-Y surgery group (24.1%) compared with the duct to duct anastomosis group (4.3%). This difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Our finding is supported

by Stilling et al's study on 139 adult patients who had bile duct injury during cholecystectomy and underwent repaired Roux-en-Y hepaticojejunostomy. They reported that 12% of patients developed cardiopulmonary complications in less than a month after surgery [22]. S.V. McDiarmid et al. in 2003 investigated the liver transplantation in children. Their study revealed that a long-term outlook for children receiving liver transplantation is likely to be limited by donor supply, the side effects of immunosuppressive drugs and the potential development of post transplantation lymphoproliferative disease or other tumors [1]. T. Kimura et al. in their study which was performed in 2006 about Feasibility of duct-to-duct biliary reconstruction in pediatric living related liver transplantation (Report of three cases) demonstrated that duct-to-duct biliary reconstructions in pediatric seemed to be feasible and safe [6]. Y. Shirouzu et al. compared the outcome of Roux-en-Y hepaticojejunostomy and duct-to-duct anastomosis in 2008. Their results showed that their surgical technique using DD in recipients weighing no more than 10 kg produced excellent outcomes with a low incidence of biliary complications, including leakage and stricture [2].

## CONCLUSION

Our study showed a relatively high rate of post-operative infection which was the most among patients who had undergone Roux-en-Y hepaticojejunostomy. Except from biliary complications which were mostly observed in DD group, other complications were more common among Roux-en-Y group.

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. McDiarmid SV. Current status of liver transplantation in children. *Pediatr Clin North Am.* 2003; 50: 1335–1374.
2. Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S et al. Biliary reconstruction for infantile living donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocolocholedochostomy? *Liver Transpl.* 2008; 14: 1761–1765.
3. Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 178–184.
4. Kirimlioglu V, Tatli F, Ince V et al. Biliary complications in 106 consecutive duct-to-duct biliary reconstruction in right lobe living donor liver transplantation performed in 1 year in a single center: A new surgical technique. *Transplant Proc.* 2011; 43: 917–920.
5. Carmody IC, Romano J, Bohorquez H et al. Novel Biliary Reconstruction Techniques During Liver Transplantation. *Ochsner J.* 2017; 17 (1): 42–45.
6. Kimura T, Hasegawa T, Ihara Y et al. Feasibility of duct-to-duct biliary reconstruction in pediatric living related liver transplantation: Report of three cases. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 248–251.

7. Okajima H, Inomata Y, Asonuma K et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 531–533.
8. Ishiko T, Egawa H, Kasahara M et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft. *Ann Surg*. 2002; 236: 235–240.
9. Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in living-related liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 73: 1348–1350.
10. Shaheen MF, Alabdulkarim MS, Hamsho MM et al. Outcome of duct-to-duct vs. Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary anastomoses in below 15-kg pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (8): 831–838.
11. Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S et al. Biliary reconstruction for infantile living donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocholedochostomy? *Liver Transpl*. 2008; 14: 1761–1765.
12. Oliveira P. Biliary complications after paediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010; 14: 437–438.
13. Heffron Tg, Smallwood Ga, Ramcharan T et al. Duct-to-duct biliary anastomosis for patients with sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003; 35: 3006–3007.
14. Tanaka H, Fukuda A, Shigeta T, Kuroda T, Kimura T, Sakamoto S, Kasahara M. Biliary reconstruction in pediatric live donor liver transplantation: duct-to-duct or Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *Journal of pediatric surgery*. 2010 Aug 1; 45 (8): 1668–1675.
15. Sakamoto S, Egawa H, Ogawa K, Ogura Y, Oike F, Ueda M et al. The technical pitfalls of duct-to-duct biliary reconstruction in pediatric living-donor left-lobe liver transplantation: The impact of stent placement. *Pediatric transplantation*. 2008 Sep; 12 (6): 661–665.
16. Coelho JC, Leite LD, Molena A, Freitas AC, Matias JE. Biliary complications after liver transplantation. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2017 Jun; 30 (2): 127–131.
17. Harputluoglu M, Demirel U, Caliskan AR, Selimoglu A, Bilgic Y, Aladag M et al. Endoscopic treatment of biliary complications after duct-to-duct biliary anastomosis in pediatric liver transplantation. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2019 Nov; 404 (7): 875–883.
18. Baker TB, Zimmerman MA, Goodrich NP, Samstein B, Pomfret EA, Pomposelli JJ et al. Biliary reconstructive techniques and associated anatomic variants in adult living donor liver transplantations: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study experience. *Liver Transplantation*. 2017 Dec; 23 (12): 1519–1530.
19. Kutluturk K, Sahin TT, Karakas S, Unal B, Bag HG, Akbulut S et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2019 May 1; 51 (4): 1162–1168. Elsevier.
20. Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S, Ohya Y, Tsukamoto Y, Yamamoto H et al. Biliary reconstruction for infantile living donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocholedochostomy? *Liver transplantation*. 2008 Dec; 14 (12): 1761–1765.
21. Kawachi S, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Tanabe M, Yoshida M et al. Biliary complications in adult living donor liver transplantation with duct-to-duct hepaticocholedochostomy or Roux-en-Y hepaticojejunostomy biliary reconstruction. *Surgery*. 2002 Jul 1; 132 (1): 48–56.
22. Stilling NM, Fristrup C, Wettergren A, Ugianskis A, Nygaard J, Holte K et al. Longterm outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. *Hpb*. 2015 May 1; 17 (5): 394–400.

The article was submitted to the journal on 26.01.2021