

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-32-36

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ И РАЗВИТИЕ РАННИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В.В. Боровик, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы: оценить возможное влияние неoadъювантной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) на развитие артериальных осложнений в раннем периоде ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Материалы и методы.** Работа основана на данных лечения 250 реципиентов. В анализируемую группу выделили 21 пациента с ГЦК. У всех реципиентов, перенесших первичную трансплантацию ($n = 228$), анализировались возможные негативные факторы, влияющие на развитие ранних артериальных осложнений: степень стеатоза аллогraftа, время холодной и тепловой ишемии, длительность реваскуляризации, уровень артериального давления после реконструкции артерий, объем заместительной гемотрансфузии. **Результаты.** Степень стеатоза аллогraftа не отличалась у пациентов с ГЦК и общей выборкой (ДИ 95%, $p = 0,25$). При проведении ХЭПА не отмечено ранних артериальных осложнений. Достоверной разницы в параметрах консервации, времени артериальной реваскуляризации, уровне систолического артериального давления при запуске кровотока, объеме заместительной гемотрансфузии не получено (ДИ 95%, $p > 0,05$). Частота ранних сосудистых осложнений в исследуемой группе составила 16,7% и не отличалась от всей выборки (ДИ 95%, $p = 0,96$). **Заключение.** Частота ранних артериальных осложнений ОТП у реципиентов, перенесших ХЭПА, достоверно не увеличивается, как по данным литературы, так и собственным результатам. При возникновении сосудистых осложнений ОТП метод выбора в их коррекции – рентгеноэндоваскулярные вмешательства.

Ключевые слова: трансплантация печени, неoadъювантная химиоэмболизация, ранние артериальные осложнения.

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION AND EARLY ARTERIAL COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

V.V. Borovik., A.A. Polikarpov, D.A. Granov

Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to evaluate the possible influence of neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) on development of early arterial complications after orthotopic liver transplantation (OLTx). **Materials and methods.** The work is based on treatment-related data of 250 recipients. The analyzed group included 21 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In all recipients who underwent primary transplantation ($n = 228$), possible negative factors influencing the development of early arterial complications were analyzed, such as degree of allograft steatosis, cold and warm ischemia time, revascularization duration, blood pressure level after arterial reconstruction, and exchange transfusion volume. **Results.** The degree of allograft steatosis did not differ between HCC patients and the general sample (95% CI, $p = 0.25$). No early arterial complications were revealed during TACE. There was no significant difference in preservation parameters, arterial revascularization time, systolic

Для корреспонденции: Боровик Владимир Владимирович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Corresponding author: Vladimir Borovik. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

blood pressure level at blood flow start, and exchange transfusion volume (CI 95%, $p > 0.05$). The incidence of early vascular complications in the study group was 16.7%, it did not differ from the entire sample (95% CI, $p = 0.96$). **Conclusion.** The incidence of early arterial complications of OLTx in patients who underwent TACE does not significantly increase both according to the literature and our own findings. When vascular complications of OLTx occur, image-guided endovascular intervention is the method of choice for treatment.

Keywords: liver transplantation, neoadjuvant chemoembolization, early arterial complications.

ВВЕДЕНИЕ

Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) – признанный метод паллиативного лечения больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). У пациентов с ГЦК и наличием цирротической трансформации органа перед планируемой пересадкой неоадьювантная ХЭПА позволяет достичь уменьшения размеров опухоли, ее биологической активности и продлить время пребывания в листе ожидания без существенной прогрессии. В литературе описаны специфические артериальные осложнения эмболизации – отслойка интимы, стенозы и тромбозы, приводящие к дефициту кровоснабжения органа, развитию ранних осложнений, в том числе у пациентов с последующей трансплантацией печени [2, 3, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на данных лечения 250 реципиентов. В анализируемую группу выделили 21 па-

циента с гепатоцеллюлярной карциномой, из них 9 мужчин и 12 женщин в возрасте от 27,9 до 64,6 года (средний возраст составил $49,7 \pm 7,48$). В абсолютном большинстве развитие гепатоцеллюлярной карциномы отмечено в исходе хронического вирусного гепатита и цирроза печени. Для оценки влияния неоадьювантной ХЭПА на развитие ранних артериальных осложнений у всех реципиентов, перенесших первичную трансплантацию (общая группа, $n = 228$), анализировались возможные негативные проявления. У реципиентов в листе ожидания, перенесших ХЭПА, таковыми являлись диссекция интимы и развитие аневризмы, нарушение артериальной перфузии органа, тромбоз артерии при проведении артериогепатикогграфии. У восемнадцати реципиентов выполнили от 1 до 7 курсов неоадьювантной ХЭПА, среди них в четырех наблюдениях в сочетании с резекцией печени перед пересадкой. В двух случаях выполняли радиочастотную абляцию и резекцию печени без ХЭПА.

Таблица 1

Варианты неоадьювантной терапии у пациентов в листе ожидания
Neoadjuvant therapy options for patients on the waiting list

№	Пациент, возраст (лет)	Диагноз, стадия	Сопутствующий диагноз	Предшествующее лечение
1	К., 27	ГЦР T4N0M0		4 ХЭПА
2	У., 48	ГЦР T3N0M0	ПБЦ	1 ХЭПА
3	К., 49	ГЦР T3N0M0	ХВГВ	2 ХЭПА
4	К., 43	ГЦР T2N0M0	ХВГВ	1 ХЭПА (ДЕВ)
5	Е., 49	ГЦР T3N0M0	ХВГС	3 ХЭПА
6	К., 53	ГЦР T2N0M0	ХВГВ	4 ХЭПА, открытая РЧА
7	С., 60	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
8	Р., 44	ГЦР T1N0M0	ХВГВ	1 ХЭПА (ДЕВ)
9	З., 54	ГЦР T3N0M0	ХВГС	2 ХЭПА (ДЕВ)
10	К., 52	ГЦР T2N0M0	ХВГС	7 ХЭПА
11	Б., 58	ГЦР T3N0M0	ХВГС	2 ХЭПА, ВЛС, резекция, РЧА
12	Н., 54	ГЦР T2N0M0	ХВГС	5 ХЭПА
13	Т., 44	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
14	С., 47	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА/TIPS
15	П., 52	ГЦР T3N0M0	ХВГС	6 ХЭПА, ВЛС, резекция
16	Ш., 64	ГЦР T3N0M0	ПБЦ	2 ХЭПА, резекция
17	П., 42	ГЦР T2N0M0	ХВГС	Не проводилось
18	П., 53	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
19	Р., 46	ГЦР T1N0M0	ХВГС	РЧА
20	С., 46	ГЦР T3N0M0	ХВГВ	ВЛС, резекция
21	К., 44	ГЦР T2N0M0	ХВГС	1 ХЭПА

Неоадьювантная терапия не проводилась только у одного пациента.

До проведения неоадьювантной ХЭПА 7 из 21 потенциального кандидата на ОТП не соответствовали Миланским критериям.

После ангиографии и возвратной портографии суперселективно в сосуды, питающие опухоль, вводился эмболизат – суспензия масляного контрастного (липиодол от 4 до 10 мл) и противоопухолевого препаратов (доксорубин 40–60 мг, митомин 10–15 мг) или 70 мг доксорубина в насыщаемых сферах (ДЕВ, пациенты 4, 8 и 9). Процедура могла дополняться механической окклюзией ветвей печеночной артерии, питающих опухоль, мелконарезанной гемостатической губкой. Непосредственных осложнений процедуры не отмечено. Сроки госпитализации для проведения ХЭПА составили от 3 до 9 (в среднем 5) дней. Последующая пересадка печени после неоадьювантного лечения выполнена в сроки от 2 сут до 10 мес.

Во всех наблюдениях холодовая перфузия при заготовке аллогraftа проводилась раствором Кустодиол (НТК «Custodiол», Kohler, Германия) в объеме 8–14 литров. В дальнейшем при трансплантации печени четко фиксировались параметры консервации – время холодовой и тепловой ишемии; длительность проведения артериальной реваскуляризации; уровень артериального давления после реконструкции артерий. Проводили физикальную интраоперационную оценку – наличие пульсирующего кровотока дистальнее сформированного анастомоза, объемную скорость кровотока определяли с помощью ультразвуковой флоуметрии. Адекватным считали объемный кровоток не менее 100 мл/мин. Объем заместительной гемотрансфузии определялся путем математического сложения перелитых донорских и собранных аутоэритроцитарных масс с помощью аппарата Cell saver. Также оценивали период между последней ХЭПА и операцией по пересадке органа. Результаты повторных трансплантаций (n = 22) из исследования исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В распределении по полу и возрасту пациенты с ГЦК, перенесшие неоадьювантную ХЭПА, достоверно не отличались от других реципиентов ($p > 0,05$ в обеих выборках). Уровень макроvesикулярного стеатоза аллогraftа, подготовленного для пересадки, не отличался в группах пациентов с ГЦК и общей выборкой (ДИ – 95%, $p = 0,25$). Среди семерых пациентов, изначально не соответствовавших Миланским критериям, в шести случаях проводилась неоадьювантная ХЭПА, которая в половине наблюдений привела к уменьшению размеров опухоли до вышеуказанных критериев. Динамика уровня альфа-фетопротейна до и после проведения комплексного неоадьювантного лечения показала достоверное снижение его медианы – с 86 до 23,6 МЕ/мл ($p < 0,05$).

Летальных исходов в результате ранних артериальных осложнений ОТП в исследуемой группе не было. Также не отмечено осложнений при проведении ангиографии – повреждения интимы, снижения артериальной перфузии печени при отсроченном исследовании и тромбоза печеночной артерии у пациентов в листе ожидания.

Время холодовой ишемии в анализируемой группе составило в среднем 377,2 мин, тогда как в целом по всем трансплантациям – 397,8 мин, тепловой – 54 и 47,8 мин соответственно ($p > 0,05$). При запуске артериального кровотока уровень систолического АД ниже 100 мм рт. ст. отмечен у 41,7% из 228 реципиентов и в 33,3% анализируемой группы. Достоверной разницы, влияющей на развитие ранних осложнений, не получено (ДИ 95%, $p = 0,49$). Объем заместительной гемотрансфузии был сопоставим как у всех больных, так и перенесших неоадьювантное лечение (табл. 2).

Ранние сосудистые осложнения в исследуемой группе были у трех пациентов, что составило 16,7%. В одном случае коррекцию дефицита кровоснабжения проводили интраоперационно путем формирования анастомоза с аортой (пациент № 16). При сочетании стеноза печеночной артерии трансплантата и синдрома обкрадывания (пациент № 14) выполнили успешную баллонную пластику артериального анастомоза и эмболизацию селезеночной артерии через

Таблица 2

Сравнительные показатели и отличия по группам Comparative indicators and differences by groups

Параметры (средние значения)	Общая группа (n = 228)	Анализируемая группа (n = 18)	Достоверность, p
Холодовая ишемия, мин	397,8	377,2	>0,05
Тепловая ишемия, мин	47,8	54	>0,05
Артериальная реваскуляризация, мин	48,3	56	>0,05
Уровень АД при запуске артерии, <100 мм рт. ст./%	41,7	33,3	<0,5
Объем заместительной гемотрансфузии, мл	1520	1572,8	>0,05

4 сут; у одного пациента синдром обкрадывания ликвидировали эмболизацией селезеночной артерии через 6 сут после ОТП (пациент № 18).

Следует отметить случай позднего артериального тромбоза печеночной артерии с развитием некротического холангита, который наблюдался через 32 сут и не был связан с процедурой ХЭПА и техникой ОТП (пациент № 6).

Таким образом, в раннем периоде ОТП частота сосудистых осложнений составила 16,2% у всех пациентов и 16,7% – у реципиентов, получивших неоадьювантную ХЭПА. Достоверной разницы не получено (ДИ 95%, $p = 0,96$).

Одногодичная выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier) составила 91% (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальные и последующие билиарные осложнения являются основной причиной дисфункции трансплантата и гибели пациента после ОТП. Тяжесть ранних сосудистых осложнений трансплантации печени несопоставима с общехирургическими проблемами раннего послеоперационного периода. Тромбоз печеночной артерии приводит к тяжелой дисфункции и утрате трансплантата, что объясняет высокие показатели летальности. Стенозы и перегиб артерии, синдром «обкрадывания» являются причиной артериальной недостаточности пересаженного органа, определяют последующее формирование множественных билиарных стриктур, ухудшение его функции и состояния реципиента, что в итоге требует ретрансплантации в 20–40% случаев [3, 9].

На сегодняшний день ХЭПА является стандартом лечения пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени,

позволяет добиться «снижения стадии заболевания». Это поддерживает статус их пребывания в листе ожидания, в том числе в соответствии с Миланскими критериями [4]. Наш опыт показывает, что проведение суперселективных ХЭПА позволяет продлить нахождение в листе ожидания без значимого прогрессирования 60% потенциальных кандидатов в течение одного года [6, 8].

Серьезные осложнения ХЭПА в виде диссекции интимы и острого тромбоза печеночной артерии возникают, как правило, при выполнении долевых эмболизаций и в связи с малым опытом таких процедур. В нашем центре осуществляется несколько сотен химиоэмболизаций у пациентов со злокачественными опухолями печени ежегодно. Летальность менее 2%, а возникающие побочные эффекты не требуют хирургической коррекции [7].

В современной литературе обсуждается возможная взаимосвязь ранних сосудистых осложнений ОТП у пациентов после неоадьювантной ХЭПА. Так, D. Sneyders et al. проанализировали результаты ОТП после ХЭПА у 1122 пациентов в 14 исследованиях. Все работы были ретроспективными, изучались как сосудистые, так и билиарные осложнения ОТП. При этом включались все больные только после ХЭПА с доксорубицином, но сама методика не рассматривалась: авторы в данном метаанализе не разделяли классическую масляную ХЭПА и DEB; допускали проведение долевых эмболизаций при множественных источниках кровоснабжения. Отмечено повышение частоты сосудистых осложнений ОТП после ХЭПА, однако все они недостоверны ($p = 0,02$) [3]. При этом достижение эффекта ХЭПА у пациентов с продвинутыми стадиями ГЦК на фоне цирроза

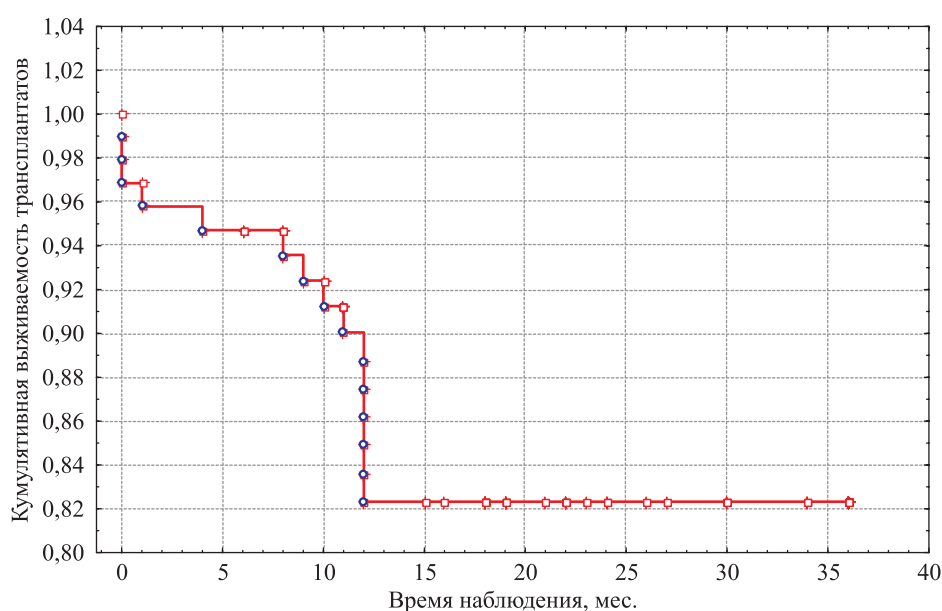


Рис. Кумулятивная выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier)

Fig. Transplant Cumulative Proportion Surviving (Kaplan–Maier)

является мостом к проведению ОТП. Показатели их выживаемости сопоставимы с реципиентами, соответствовавшими Миланским критериям, также ХЭПА потенциально снижает риск рецидива и прогрессирования заболевания [3, 5, 8].

В ряде публикаций изучались гистологические изменения стенки долевых печеночных артерий трансплантата. Так, F. Panaro et al. обнаружили отек стенки артерии, фиброз и геморрагический некроз интимы у 12 из 32 пациентов с неoadъювантной ХЭПА. Однако достоверной разницы числа сосудистых осложнений ОТП (по 28% в группе ХЭПА и группе контроля) и смертности от потери органа (6,25 vs 5,75%) не получено ($p = 0,01$) [4].

В нашем центре процедура ХЭПА у пациентов с ГЦК в листе ожидания ОТП выполняется только с использованием микрокатетерной техники, по определению всегда суперселективно. После осуществления 49 ХЭПА у 18 больных с листа ожидания ОТП в нашем центре последствий процедур не отмечено [6, 8]. При этом частота сосудистых осложнений трансплантации была недостоверна и составила 16,2% у всех пациентов и 16,7% у реципиентов, получивших неoadъювантную ХЭПА ($p = 0,96$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ранних артериальных осложнений ОТП у реципиентов, перенесших ХЭПА, как по данным литературы, так и в наших наблюдениях, не увеличилась.

Достижение эффекта от проводимого неoadъювантного лечения у пациентов с продвинутыми стадиями ГЦК на фоне цирроза является мостом к проведению ОТП. Показатели их выживаемости сопоставимы с реципиентами, соответствовавшими Миланским критериям.

При возникновении сосудистых осложнений ОТП методом выбора для их коррекции являются рентгеноэндоваскулярные вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Li H, Li B, Wei Y, Yan L, Wen T, Wang W et al. Preoperative transarterial chemoembolization does not increase hepatic artery complications after liver transplantation: A single center 12-year experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Sep; 39 (4): 451–457.
2. Gilbo N, Van Praet L, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Verslype C, Maleux G et al. Pre-operative trans-catheter arterial chemo-embolization increases hepatic artery thrombosis after liver transplantation – a retrospective study. *Transpl Int*. 2018 Jan; 31 (1): 71–81.
3. Sneiders D, Houwen T, Pengel LHM, Polak WG, Dor FJMF, Hartog H. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jan; 102 (1): 88–96.
4. Ogawa K, Takada Y. Role of Pretransplant Treatments for Patients with Hepatocellular Carcinoma Waiting for Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 13; 14 (2): 396.
5. Panaro F, Ramos J, Gallix B, Mercier G, Herrero A, Niampa H et al. Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *HAL*. Id: hal-03562828. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03562828>. Submitted on 9 Feb 2022.
6. Полехин АС, Таразов ПГ, Поликарпов АА, Гранов ДА. Химеоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178 (6): 29–35. Polekhin A.S., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178 (6): 29–35.
7. Поликарпов АА. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 42 с. Polikarpov A.A. Rentgenoendovaskulyarnye vmeshatel'stva v lechenii nerezektabel'nykh zlokachestvennykh opukholey pecheni: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg, 2006. 42 s.
8. Гранов ДА, Полехин АС, Таразов ПГ, Руткин ИО, Тилеубергенов ИИ, Боровик ВВ. Химеоэмболизация печеночных артерий у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза перед трансплантацией печени: прогностическое значение концентрации альфа-фетопротеина. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 52–57. Granov DA, Polekhin AS, Tarazov PG, Rutkin IO, Tileubergenov II, Borovik VV. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: the prognostic value of alpha-fetoprotein concentrations. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 52–57.
9. Моисеенко АВ, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тилеубергенов ИИ, Майстренко ДН, Гранов ДА. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в коррекции артериальных осложнений после ортотопической трансплантации печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021; 15 (1): 51–58. Moiseenko AV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Tileubergenov II, Maystrenko DN, Granov DA. Endovascular interventions in correction of arterial complications after orthotopic liver transplantation. *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2021; 15 (1): 51–58.

Статья поступила в редакцию 18.03.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.03.2022