

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В РНЦРХТ. ОПЫТ 100 ОПЕРАЦИЙ

Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В.,
Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И.,
Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравсоцразвития РФ, г. Санкт-Петербург

В статье обобщен опыт 100 первых трупных трансплантаций печени, выполненных в РНЦРХТ. Проведен анализ изменений структуры донорской популяции, динамики листа ожидания, непосредственных и отдаленных результатов ОТП. Из 100 ОТП, выполненных 95 больным, 4 пациента получили второй трансплантат, 1 больная перенесла три трансплантации. Женщин было 55, мужчин – 40, средний возраст $39,9 \pm 12,1$ года. Кумулятивная выживаемость реципиентов, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила для 12 мес. 91%, для 36 мес. – 83%. Осложнения в виде билиарных стриктур выявили у 9% больных в сроки от 2 до 9 мес. после ОТП. Под амбулаторным наблюдением находилось 77 больных, средний возраст $44,5 \pm 9,2$ года, мужчин – 35, женщин – 42, сроки наблюдения от 13 лет до 1 мес. после ОТП. 3,9% остались инвалидами с существенными ограничениями трудоспособности, 61,8% работали, 22,3% были потенциально работоспособными, пенсионеры – 10,5%. Усовершенствование способов предоперационного планирования, адекватная селекция донорских органов позволят улучшить результаты ОТП. Изучение роли СГК крови расширит возможности прогнозирования осложнений посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: трансплантация печени, осложнения послеоперационного периода, билиарная стриктура, ретрансплантация, выживаемость реципиентов.

LIVER TRANSPLANTATION. A SINGLE CENTER EXPERIENCE OF 100 CASES

Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V.,
Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I.,
Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G.

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

A single center experience of first 100 liver transplantations (LTs) is summarized. Analysis of trends in cadaver donor population and waiting list status changes, and also of early and late postoperative complications are presented. 100 LTs were performed for 95 patients (pts), retransplantation – 4 pts; one patient received 3 liver transplants (female – 55 pts, male – 40 pts, mean age – 39.9 ± 12.1 years). Cumulative 1-year survival rate of pts by Kaplan–Meyer was 91%, 3-year – 83%. Biliary complications were revealed in 9% of pts during 2–9 months after LT. 77 pts have been regularly observed in outpatient clinic, mean age – 44 ± 9.2 years, male – 35, female – 42, follow-up period – 1 months up to 13 years after LT. 3.9% remained invalid with limitation of ability to work, 61.8% have been working, 22.3% were capable to work, retirees were 10.5%. Development of preoperative planning, adequate organ selection will allow to improve the results of LT. Study of hematopoietic stem cells role will expand tools of prognosis of posttransplant complications.

Key words: liver transplantation, postoperative complications, biliary stricture, retransplantation, patient survival.

Статья поступила в редакцию 30.08.12 г.

Контакты: Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., вед. научный сотрудник, руководитель группы сердечно-сосудистой и трансплантационной хирургии

Тел. 8 (812) 955-30-82, e-mail: zherebtsov.f@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие трансплантация печени стала стандартным способом лечения болезней печени в их терминальной стадии [1, 4]. В странах Европы в среднем выполняется 13 трансплантаций трупной печени на 1 млн населения в год [13]. В России удалось существенно улучшить ситуацию в этой области [4]. Тем не менее потребность в данном виде медицинской помощи остается крайне высокой.

В РНЦРХТ трансплантация печени выполняется с 1998 г. Программа трансплантации печени стартовала при поддержке Каролинского медицинского университета (Стокгольм, Швеция) и лично профессора В.-G. Ericzon [7, 8]. Все специалисты центра, включая хирургов, анестезиологов, гепатологов, медицинских сестер, прошли обучение на базе госпиталя Hudding при Каролинском университете. Если в первые годы становления количество ортотопических трансплантаций печени (ОТП) не превышало 5 в год, то в последние три года выполняется 15–20 операций трупной трансплантации печени. В сентябре 2011 г. выполнена сотая трансплантация печени.

Условно можно выделить четыре технологических этапа трансплантации печени: 1 – формирование листа ожидания и наблюдение за потенциальными реципиентами, 2 – донорский этап, 3 – ортотопическая трансплантация печени (ОТП), 4 – амбулаторное наблюдение.

Следует отметить, что увеличению количества ОТП препятствуют дефицит донорских органов и низкое качество предоставляемых органных трансплантатов. Проблемы отбора больных в лист ожидания, при котором необходимо учитывать скорость прогрессирования болезни печени, соматический статус пациента, сопутствующие заболевания, а также выбора оптимального кандидата остаются актуальными. В настоящее время применяются математические модели, оценивающие сочетание нескольких функциональных показателей и определяющие прогноз выживаемости в листе ожидания [6]. Это позволяет оптимизировать отбор пациентов на трансплантацию.

Лист ожидания представляет собой динамически меняющийся список больных, нуждающихся в ОТП. Неотложность выполнения ОТП при предложении донорского органа определяется интегральным балльным показателем MELD [3, 6].

Основными научными направлениями исследований в трансплантологии в РНЦРХТ стали: поиск лучшей лечебной тактики при наблюдении больного в листе ожидания с целью достижения лучших результатов выживаемости до операции, оптимальной хирургической тактики операции на основании предоперационного планирования с использова-

нием современных методов лучевой диагностики, а также гемодинамики пересаженного органа. Кроме того, проводятся клиничко-психологические исследования структуры эмоциональных нарушений у больных на этапах ожидания и после трансплантации печени; изучение роли стволовых гемопоэтических клеток (СГК) крови как зеркала кроветворения в прогнозировании течения посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На рис. 1 представлена динамика числа потенциальных трупных доноров в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению числа доноров с ЧМТ, старение донорской популяции (рис. 2, 3). Из 249 трансплантатов трупной печени, полученных от доноров со смертью головного мозга, только 21% не имели структурных изменений при морфологическом исследовании, в 65% выявляли стеатоз различной степени, а в 24% случаев вынуждены были отказаться от использования органа по причине тяжелого стеатогепатоза.

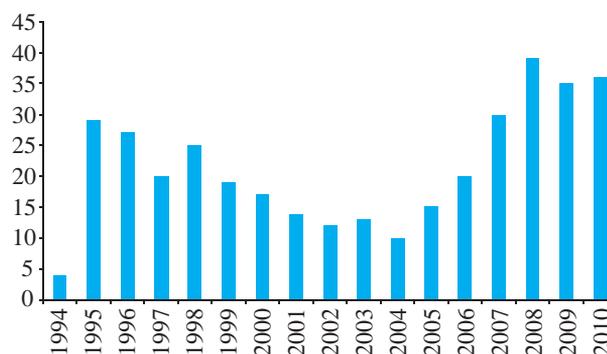


Рис. 1. Динамика числа потенциальных доноров с диагностированной смертью мозга (ДСМ) в Санкт-Петербурге. 1994–2010 гг.

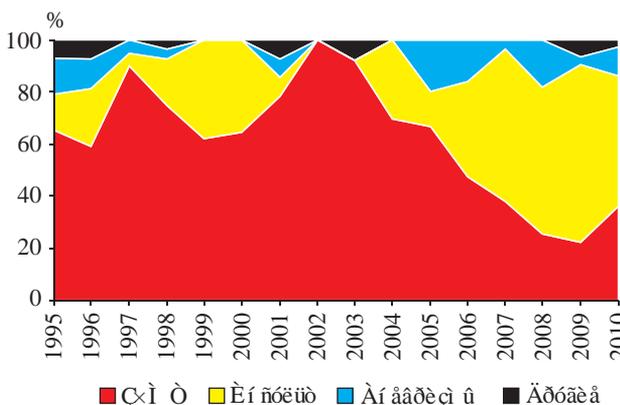


Рис. 2. Изменения структуры нозологий, приводящих к смерти головного мозга и последующему донорству органов

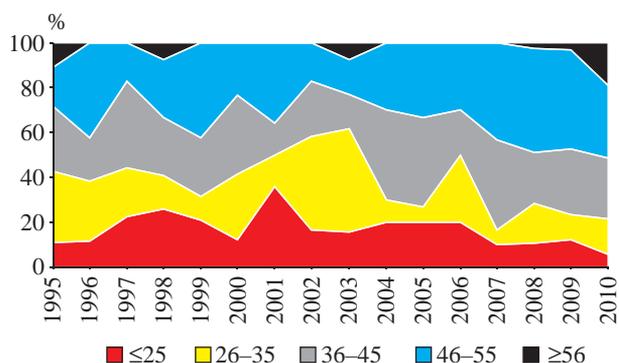


Рис. 3. Изменения возрастной структуры потенциальных трупных доноров в г. Санкт-Петербурге за 1995–2010 гг.

Из 352 обратившихся за трансплантационной помощью пациентов с различными заболеваниями печени оказалось 200 женщин и 152 мужчины, средний возраст $41,7 \pm 12,3$ года, жителей Санкт-Петербурга – 204 чел., Ленинградской обл. – 98, из других регионов – 50 чел.

Решение о внесении потенциального кандидата в лист ожидания выносила отборочная комиссия, в состав которой входят хирурги-трансплантологи, анестезиологи, гепатолог, медицинский психолог и координатор. В различные сроки в листе ожидания находились 185 больных с различными заболеваниями печени.

В сентябре 2011 г. в листе ожидания состояли 33 потенциальных реципиента. Распределение по нозологиям представлено в таблице.

Структура патологии в листе ожидания (сентябрь 2011 г.)

Заболевание	Число кандидатов	%
ХВГС	8	24,2
ХВГВ	5	15,2
ГЦК	1	3
ПБЦ	3	9
АИГ	4	12,1
Неуточненный цирроз	7	21,2
Другие	5	15,2
Всего	33	100

Примечание. ХВГС – хронический вирусный гепатит С, ХВГВ – хронический вирусный гепатит В, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, АИГ – аутоиммунный гепатит.

Всем больным проводилось обследование по принятому в центре протоколу, на основании которого выносили решение о внесении кандидата в лист ожидания. Протокол обследования согласован в центре со специалистами, принимающими решение об операции. Определяли антропометрические данные, группу крови больного, выполняли максимально полное лабораторное обследование, включая серологические и иммуногенетические тесты

для выявления вирусов гепатитов В и С, цитомегалии; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое обследование легких, эндоскопические исследования, санацию очагов хронической инфекции. Технические возможности центра позволяют расширить протокол и индивидуализировать подход к каждому потенциальному кандидату. Так, МСКТ, МРТ, ПЭТ выполнялись для определения показаний к трансплантации печени в случае новообразований.

Все кандидаты на трансплантацию оценивались по шкале MELD [6]. В зависимости от значения оценивался прогноз выживаемости и срочность выполнения операции.

Из 100 ОТП, выполненных 95 больным, 4 пациента получили второй трансплантат, а одна больная перенесла три трансплантации печени. Женщин было 55, мужчин – 40, средний возраст $39,9 \pm 12,1$ года; жителей Санкт-Петербурга – 64, Ленинградской обл. – 16, других регионов – 15 чел. Спектр патологии у больных, перенесших ОТП, представлен на рис. 4.

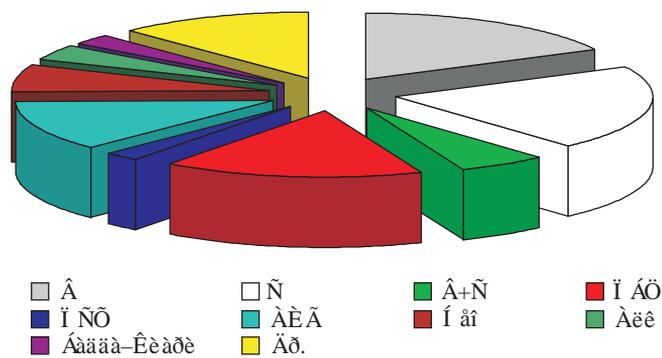


Рис. 4. Спектр патологии у больных, перенесших ОТП (всего 95 больных) (В – гепатит В, С – гепатит С, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, АИГ – аутоиммунный гепатит, нео – новообразования); Алк – алкогольные циррозы

Применялись различные хирургические техники. Предпочтение отдавали методике с сохранением нижней полой вены (62 случая): piggy back – 43, кавастомия – 19.

Все больные после ОТП получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую прием ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин), микофенолатов (селлсепт или майфортик) и преднизолона.

В послеоперационном периоде проводились амбулаторное наблюдение, мониторинг биохимических показателей крови и концентрации ингибиторов кальциневрина, мониторинг УЗИ и МСКТ.

Для исследования клинико-психологического статуса больных применяли психологические ме-

тодики, оценивающие структуру эмоциональных расстройств у больных, ожидающих ОТП, и после трансплантации печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кумулятивная выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила для 12 мес. 91%, для 36 мес. – 83% (рис. 5).

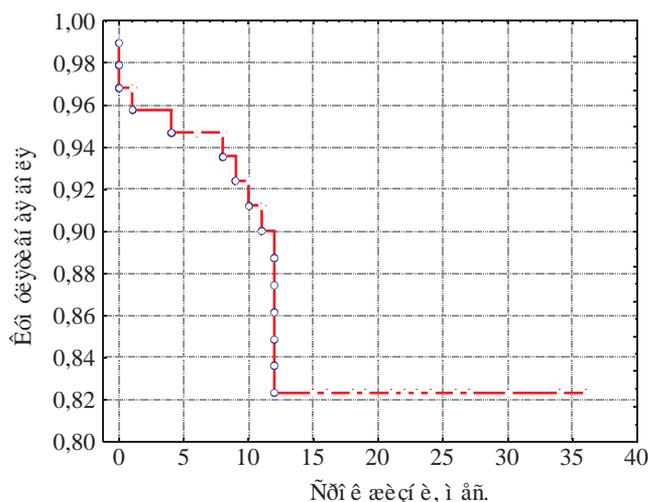


Рис. 5. Общая кумулятивная выживаемость реципиентов (по Каплану–Майеру)

Условно разделив осложнения после ОТП на две группы (хирургические и нехирургические), к наиболее тяжелым хирургическим осложнениям отнесли билиарные стриктуры, стенозы сосудистых анастомозов. В раннем посттрансплантационном периоде несостоятельность желчного анастомоза выявлена в 4 случаях (4%), в одном наблюдении выполнено ушивание дефекта, в остальных дренировали подпеченочное пространство. В позднем послеоперационном периоде стриктуры анастомозов и внутрипеченочных желчных протоков развились у 9 (9%) реципиентов в сроки от 2 до 9 мес. после ОТП. Лечение начинали с чрескожной чреспеченочной холангиографии, наружно-внутреннего холангиодренирования. В дальнейшем у 4 пациентов выполняли дилатации стриктуры, постепенно увеличивая диаметр баллонного катетера и дренажа, с последующим стентированием зоны препятствия металлическим саморасправляющимся стентом. В 5 наблюдениях выполняли ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией, дилатацией стриктур анастомоза, санацией и раздельным дренированием долевых протоков. У одной пациентки развился некроз желчных протоков с формированием внутрипеченочных билом и абсцессов, что потребовало резекции некротически измененного гепатикохоледа, раздельного дренирования желчных протоков. В одном наблюдении причиной развития некроти-

ческого холангита и абсцессов печени послужил артериальный тромбоз, который был диагностирован на 5-е сутки после трансплантации на фоне первичной дисфункции трансплантата, двукратная попытка хирургической коррекции оказалась безуспешной. Ранняя ретрансплантация после диагностики тромбоза и неэффективной реваскуляризации трансплантата оказалась невозможной из-за отсутствия донорского органа.

Ретрансплантация выполнена 5 (5%) больным. В раннем послеоперационном периоде показанием к повторной пересадке послужила первичная дисфункция трансплантата, ОТП выполнена на 22-е сутки после первой операции. В поздние сроки причиной повторной ОТП послужил артериальный тромбоз с развитием некротического холангита и абсцессов печени через 2 мес. после ОТП. В двух наблюдениях повторная ОТП выполнена через 5 и 6 мес., показанием к повторной пересадке стали множественные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков, осложненные гнойным холангитом. Коррекция билиарных осложнений хирургическим путем и методами интервенционной радиологии оказалась неэффективной. Несоблюдение медицинских рекомендаций и режима приема иммуносупрессивных препаратов привело к хроническому отторжению трансплантата у пятой больной, через 43 мес. ей была выполнена повторная пересадка.

Повторная ОТП оказалась неуспешной у 3 больных: у 1 – из-за первичной дисфункции трансплантата и развития массивного гипокоагуляционного кровотечения на 4-е сутки после операции, у двух больных развился сепсис, который привел к летальному исходу на 25-е сутки и через 7 мес. соответственно. 2 реципиента были выписаны на амбулаторное лечение.

В настоящее время под амбулаторным наблюдением находится 77 больных, средний возраст $44,5 \pm 9,2$ года, мужчин – 35, женщин – 42, сроки наблюдения от 13 лет до 1 мес. после ОТП.

Только 3,9% из наблюдаемых реципиентов после ОТП являются инвалидами с существенными ограничениями трудоспособности, а 61,8% трудятся, 22,3% потенциально работоспособны, пенсионеры в данной популяции составляют 10,5%.

Рецидивы вирусных гепатитов осложняют течение послеоперационного периода, их частота составила 57%. Успешное лечение и профилактика рецидива гепатита В осуществляется с помощью аналогов нуклеозидов, 12 больных получают лечение телбивудином [2]. Возвратный гепатит С остается проблемой, так как современные схемы противовирусной терапии на фоне иммуносупрессии опасны тяжелыми осложнениями. Тем не менее 4 больных закончили лечение возвратного гепатита С, для чего

применяли пегилированный интерферон-α2b и рибавирин в течение 48 недель. Получен устойчивый вирусологический ответ.

Частота рецидивов аутоиммунных заболеваний печени оказалась равной 15%.

Острое отторжение, подтвержденное биопсией, в отдаленном периоде после ОТП выявляли у 12 больных (12,6%).

Изучив клинико-психологические характеристики у больных, определили основные расстройства эмоционального круга. В период ожидания ОТП выражены невротоподобная симптоматика, расстройства сна, астенический симптомокомплекс. В посттрансплантационном периоде эти расстройства сохраняются, но степень их выраженности уменьшается и не зависит от типа болезни, послужившей причиной ОТП [5]. Качество жизни, исследованное по методике SF36, больные в листе ожидания ОТП оценивали как низкое, в срок от 12 мес. после ОТП качество жизни улучшается, но оно ниже, чем у здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты первых 100 трансплантаций печени позволяют с надеждой смотреть в будущее. Накопленный опыт поможет избежать многих осложнений и таким образом улучшить отдаленные результаты. Выживаемость реципиентов в первые 12 мес. после ОТП, которая составила 91%, соответствует данным крупнейших трансплантационных центров США [www.unos.org]. Поскольку большинству больных выполнена ОТП в последние 3 года, результаты 5-летней выживаемости не рассчитывали.

Благодаря тому, что технические возможности центра соответствуют самым высоким требованиям и организована служба диспансерного наблюдения за больными с пересаженной печенью, удается вовремя выявлять осложнения и проводить их коррекцию, как хирургическую, так и терапевтическую. На основании изучения клинико-психологического статуса потенциального реципиента с помощью современных методик диагностики разработан план психокоррекционных мероприятий для достижения лучших результатов психологической адаптации больных к операции и последующему лечению [5]. Более того, психологическое сопровождение больного в отдаленные сроки после ОТП позволяет контролировать приверженность больного к иммуносупрессивной терапии и своевременно выявлять нарушения режима приема препаратов, что предотвращает развитие отторжения в трансплантате.

Рецидивы заболеваний, послуживших причиной ОТП, способны сократить срок жизни транспланта-

та, поэтому лечение и профилактика рецидивов вирусных гепатитов остаются актуальной задачей [9].

Рецидивы аутоиммунных заболеваний печени встречаются реже, чем реинфекция вирусных гепатитов [10], увеличение объема иммуносупрессии тормозит развитие аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных исследований, проводимых с использованием современных методов лучевой диагностики для планирования способа оперативного лечения, при адекватной селекции органов, предлагаемых для трансплантации, можно улучшить непосредственные результаты ОТП. Индивидуализация иммуносупрессии, основанная на изучении роли ангиогенных субпопуляций СГК крови, может привести к уменьшению осложнений, развивающихся после ОТП, а также улучшению отдаленных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андрейцева О.И.* Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // *Consilium medicum*. 2004. № 6. С. 414–421.
2. *Герасимова О.А., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В.* Первый опыт применения телбивудина у больных после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Том XII. № 1. С. 33–38.
3. *Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К.* Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРПИ (1998–2006 гг.) // *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2007. № 2 (26). С. 17–19.
4. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 г.: II сообщение регистра Российской Федерации трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. XII. № 3. С. 6–15.
5. *Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К.* Некоторые теоретические аспекты комплексного клинико-психологического исследования больных аутоиммунными заболеваниями с исходом в цирроз перед трансплантацией печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010. Т. XII. № 3. С. 62–68.
6. *Brown R.S., Lake J.R.* The survival impact of liver transplantation the MELD era, and the future for organ allocation and distribution // *Am. J. Transplant*. 2005. Vol. 5. P. 203–205.
7. *Fischer L., Trunečka P., Ericzon B.G. et al.* Pharmacokinetics for once-daily versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo liver transplantation: a random-

- mized, open-label trial // *Liver Transpl.* 2011. Vol. 17 (2). P. 167–177.
8. *Friman S., Foss A., Ericzon B.G. et al.* Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46 (3). P. 370–375.
 9. *Gordon F.D., Kwo P., Vargas H.* Treatment of hepatitis C in liver transplant recipients // *Liver Transplant.* 2009. Vol. 15. P. 126–135.
 10. *Gautam M., Cheruvattath R., Balan V.* Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: A systematic review // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. P. 1813–1824.
 11. *Liaw Y., Gane E., Leung N. et al.* 2-year GLOBE Trial Results: Telbivudine is superior to Lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. P. 486–495.
 12. *Neuberger J., Gunson B., Hubscher S., Nightingale P.* Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 488–491.
 13. International data on organ donation and transplantation activity, waiting list and family refusals. Year 2010. // *Newsletter transplant 2011.* P. 31–46.