

РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Мойсюк Л.Я., Потцов В.Н., Мойсюк Я.Г.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», кафедра трансплантологии и искусственных органов, г. Москва

В обзоре обсуждаются вопросы, которые относятся к интенсивной терапии у реципиентов пересаженной печени в раннем послеоперационном периоде с акцентом на современных условиях и подходах, специфичных для данной группы пациентов. Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ) требует немедленной диагностики и соответствующего лечения. Рассматриваются современное определение РДТ, дифференциальная диагностика, обсуждается лечебная тактика. Острое повреждение почек (ОПП) и почечная недостаточность характерны для пациентов после трансплантации печени. Рассмотрены этиология, факторы риска, диагностика и принципы лечения ОПП. Демонстрируется негативное влияние РДТ и ОПП на выживаемость трансплантатов и реципиентов.

Ключевые слова: трансплантация печени, ранняя дисфункция трансплантата, острое повреждение почек.

EARLY ALLOGRAFT DYSFUNCTION AND ACUTE KIDNEY INJURY AFTER LIVER TRANSPLANTATION: DEFINITIONS, RISK FACTORS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Moysyuk L.Y., Poptsov V.N., Moysyuk Y.G.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs

This review discusses issues related to intensive care in recipients of transplanted liver in the early postoperative period, with an emphasis on contemporary conditions and attitudes that are specific for this group of patients. Early allograft dysfunction (EAD) requires immediate diagnosis and appropriate treatment in case. The causes of the EAD and therapeutic tactics are discussed. Acute kidney injury (AKI) and renal failure are common in patients after transplantation. We consider etiology, risk factors, diagnosis and treatment guidelines for AKI. The negative impact of EAD and AKI on the grafts survival and recipients is demonstrated.

Key words: liver transplantation, early allograft dysfunction, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов сразу после операции трансплантации печени (ТП) проводят некоторое время в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Длительность нахождения в ОРИТ в раннем послеоперационном периоде существенно изменилась с развитием проблемы. По данным,

опубликованным в 1994 г., средняя длительность послеоперационной ИВЛ была равна 36 часам, а среднее время пребывания в ОРИТ в стандартных неосложненных случаях ТП составляло 6 суток [17, 38]. В настоящее время во многих центрах длительность нахождения в ОРИТ обычно составляет менее 24 часов. Сокращение времени пребывания в

Статья поступила в редакцию 03.04.12 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии
Тел. 8 (963) 644-96-31, **e-mail:** moysyuktrans@list.ru

ОРИТ в раннем послеоперационном периоде после ТП достигается за счет активного ведения для восстановления после анестезии, и в частности, раннего прекращения ИВЛ и экстубации [51]. Тем не менее значительное число пациентов требует пролонгированного лечения в ОРИТ в послеоперационном периоде из-за тяжести исходного состояния, интраоперационных или посттрансплантационных осложнений [5, 50]. Среди ведущих причин, требующих пролонгированного пребывания в ОРИТ, следует особо выделить раннюю дисфункцию трансплантата и острое повреждение почек.

РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

В связи с возрастающей диспропорцией между доступным количеством трансплантатов печени и листом ожидания ТП сегодня в мире все более часто используются доноры с расширенными критериями. Одновременно с этим растет доля больных, подвергающихся пересадке в тяжелом состоянии при оценке по шкале MELD [27, 28]. Такой подход привел к снижению смертности в листе ожидания, а также оказал значительное влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов [9, 12]. Повышение риска плохой начальной функции трансплантата, развивающейся немедленно после трансплантации, – одно из негативных последствий расширения донорского пула.

Важнейшими аспектами интенсивной терапии стали ранняя диагностика и соответствующее лечение плохо функционирующего печеночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде (первые часы и сутки после трансплантации). Несмотря на то что пока еще не существует конкретного и общепризнанного определения «плохо функционирующего трансплантата» или «**ранней дисфункции трансплантата**» (РДТ), диапазон начального нарушения функции пересаженной печени может варьировать от органной дисфункции различной степени с медленным восстановлением в раннем послеоперационном периоде до полного, стойкого и необратимого отсутствия функции, что определяется как **первично не функционирующий трансплантат (ПНФТ)**. Проявления ранней дисфункции трансплантата могут быть классифицированы с учетом гепатоцеллюлярной дисфункции (метаболические, биохимические и синтетические нарушения), внепеченочной органной дисфункции (неврологические, метаболические, сердечно-сосудистые и почечные нарушения), а также признаков портальной гипертензии.

Симптомы и проявления РДТ могут быть скрытыми и трудно дифференцируемыми у исходно тяжелых по основному заболеванию пациентов. Системный подход к диагностике и лечению дисфунк-

ции трансплантата основан на выделении двух основных категорий причин: хирургических и нехирургических (рис. 1). Хирургические причины связаны с кровотечением, проблемами сосудистых и билиарных анастомозов, а нехирургические преимущественно обусловлены качеством донорского органа, состоянием реципиента, иммунологическими или другими факторами.

Как можно более ранний дифференциальный диагноз потенциально обратимой РДТ и ПНФТ у конкретного пациента имеет важнейшее значение для выбора лечебной тактики. Ранняя дисфункция трансплантата, не связанная с хирургическими причинами, которая постепенно регрессирует, оправдывает выжидательную тактику. Напротив, РДТ с прогрессирующим развитием печеночной и полиорганной недостаточности формирует диагноз ПНФТ и требует немедленной ретрансплантации. ПНФТ является самым тяжелым и универсально летальным без ретрансплантации осложнением ТП. Оно развивается приблизительно в 4% всех случаев ТП и составляет около 40% показаний к ретрансплантации печени [60]. Интересно то, что эти цифры не изменяются при возрастающем количестве ТП, выполняемых у реципиентов с высокими баллами по MELD. В самых тяжелых случаях (массивный некроз печени) выполняется гепатэктомия трансплантата с формированием временного портокавального шунта на период ожидания ретрансплантации в течение последующих 12–24 часов, с помощью этого удается стабилизировать состояние пациента. Реципиенты с ПНФТ по критериям UNOS (табл. 1) получают самый высокий приоритет для ургентной ретрансплантации. У выживших реципиентов с РДТ, не потребовавших ретрансплантации, дисфункция трансплантата в виде синдрома неспецифического холестаза может персистировать в сроки до 3 месяцев после ТП [62]. У большинства пациентов с ПНФТ или РДТ присутствуют факторы риска как со стороны донора, так и реципиента, периоперационные, причем точные патофизиологические механизмы в большинстве случаев остаются неизвестными [60]. Кроме того, при наличии этих факторов может наблюдаться и нормальное немедленное функционирование трансплантата.

Таблица 1

Критерии UNOS для определения ПНФТ

В течение первых 7 дней после трансплантации уровень АСТ >3000 и наличие одного или обоих из следующих показателей:

- МНО $\geq 2,5$
- Ацидоз (рН артериальной крови $\leq 7,30$ или рН венозной крови $7,25$ и/или лактат ≥ 4 ммоль/л)

Удаление трансплантата с временным портокавальным шунтированием

Адаптировано с сайта UNOS (<http://www.unos.org>)

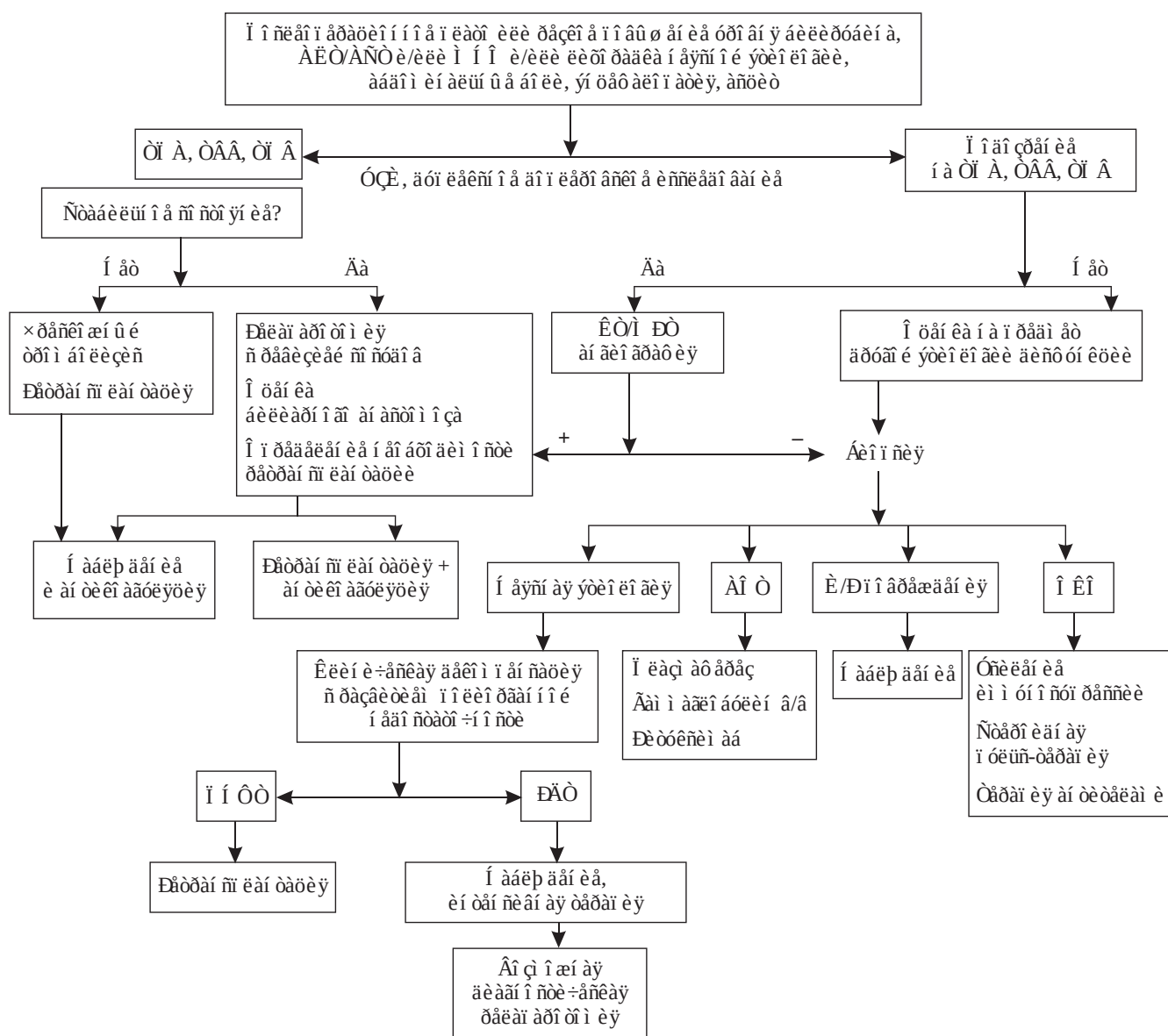


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения при ранней дисфункции трансплантата печени [51]

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРИЧИНА РДТ

Ранний тромбоз печеночной артерии (ТПА), встречающийся у взрослых пациентов в 3% случаев, является самым серьезным хирургическим осложнением после ТП, чаще всего требующим ретрансплантации [13]. Фульминантный ишемический некроз печени с быстрым развитием декомпенсации печеночной функции проявляется резким подъемом уровня аминотрансфераз, лейкоцитозом, лихорадкой, энцефалопатией, гипотензией и коагулопатией. Эти признаки должны вызвать подозрение на ТПА, но ни один из этих симптомов не является патогномоничным. Так как желчные протоки кровоснабжаются только печеночной артерией, возможно отсроченное развитие билиарных осложнений [1]. Для диагностики используют дуплексное доплеро-

ровское ультразвуковое сканирование. Селективная ангиография чревного ствола также считается альтернативным методом диагностики. Современная мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная ангиография позволяют оценить кровоснабжение печени с точностью до 95%. Высокая частота развития почечной дисфункции у реципиентов после ТП и потенциальная задержка операции делают контрастные методы исследования менее предпочтительными вариантами диагностики. Несмотря на то что интервенционные методы, такие как катетер-направленный локальный тромболизис, зарекомендовали себя с некоторым успехом, лучшим методом лечения при раннем ТПА остается попытка оперативной реконструкции артериального анастомоза, тромбэктомии или формирование аортпеченочного шунта. В случае неудачи или массивного некроза печени единственным

способом спасения жизни больного становится экстренная ретрансплантация. Пациенты, у которых ТПА был диагностирован в течение первой недели после трансплантации, по критериям UNOS считаются пациентами высокого приоритета для экстренной ретрансплантации [51]. Стенозы печеночной артерии и синдром обкрадывания селезеночной артерией могут манифестировать как РДТ и после ангиографической верификации успешно корригируются эндоваскулярными методами (дилатация, стентирование, эмболизация) [1, 2].

Частота развития **раннего тромбоза или стеноза воротной вены (ТВВ)** после ТП колеблется от 0,5 до 15%. Симптомы включают в себя: подъем уровня трансаминаз, асцит, парез кишечника, системный воспалительный ответ и желудочно-кишечные кровотечения. ТВВ может прогрессировать и в результате привести к острой печеночной недостаточности с необходимостью экстренной ретрансплантации. Для диагностики используются дуплексное доплеровское ультразвуковое сканирование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Без лечения смертность достигает 100%. Немедленная релапаротомия с выполнением тромбэктомии может спасти трансплантат, экстренная ретрансплантация может понадобиться в зависимости от объемов поражения печеночной паренхимы. Интервенционный тромболизис не рекомендуется из-за того, что велика вероятность реокклюзии [51]. **Тромбоз печеночных вен (ТПВ)** наблюдается не так часто и обычно связан с техникой операции и нарушением венозного оттока из печени, что может обусловить развитие острого синдрома Бадда–Киари [4]. Реципиенты с гиперкоагуляцией предрасположены к этому осложнению. Острый подъем уровня трансаминаз, сильные абдоминальные боли, прогрессирование желтухи, гепатомегалия и асцит должны служить поводом для предположения о нарушении оттока крови из трансплантата. Диагностика проводится с помощью доплеровского ультразвукового сканирования и/или ревизии брюшной полости. Лечение зависит от объема поражения печени. Ретрансплантация понадобится в случае массивного некроза. Чрескожные интервенционные процедуры могут быть оправданы у наиболее стабильных пациентов или, наоборот, у самых тяжелых, которые не перенесут лапаротомию. Независимо от тактики лечения показана длительная антикоагулянтная терапия для профилактики ретромбозов после выполнения релапаротомии или ретрансплантации.

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РДТ

Факторы, связанные с характеристиками донора. S. Feng и соавторы [27] провели систематиче-

ский анализ для определения донорских факторов, влияющих на выживаемость трансплантата. Модель **индекса донорских рисков (ИДР)**, которая включает в себя возраст донора, причину смерти, расу, тип трансплантата (целый или доля), длительность холодовой ишемии, а также рост донора, может быть использована для прогнозирования исхода пересадки конкретного трансплантата. Когда ИДР и состояние реципиента оцениваются вместе, опытные клиницисты способны наиболее точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода [28], особенно у пациентов с высокими баллами по MELD. Ранние проявления дисфункции трансплантатов от доноров с высокими значениями ИДР должны тщательно оцениваться.

Стеатоз. Частота макровезикулярного стеатоза печени у трупных доноров варьирует от 24 до 45% [51]. Макро- и микроскопические изменения донорской печени могут быть минимальными при наличии функциональных нарушений и наоборот. Согласно данным литературы, трансплантация печени с макровезикулярным стеатозом до 30% не коррелирует с риском РДТ, при стеатозе 30–60% риск повышен, а при стеатозе более 60% использование трансплантата не рекомендуется [6, 42, 56].

Ишемическое/реперфузионное повреждение (ИРП). Изолированные ИРП – наиболее частая причина РДТ, – как правило, разрешаются самостоятельно, если выражены минимально или умеренно [7, 62]. Установлено, что время тепловой ишемии более 45 минут в сочетании с длительной холодовой ишемией приводит к тяжелому или необратимому повреждению трансплантата [1, 59].

Сверхострое антительно-опосредованное отторжение. Сверхострое отторжение редко встречается после ТП. Это происходит в результате депонирования предрасполагающих циркулирующих антител, попадающих в синусы и сосудистый эндотелий трансплантата во время трансплантации, с последующей активацией системы комплемента и коагуляционного каскада, что в итоге приводит к тромбозу и геморрагическому некрозу трансплантата [25]. Использование несовместимых по системе АВО трансплантатов имеет место в 60% таких случаев [25]. Методы снижения периперационного риска при АВО-несовместимых трансплантациях включают плазмаферез, инфузии гамма-глобулина, применение ритуксимаба и спленэктомии [43]. При отсутствии или неэффективности одного или нескольких из этих методов у реципиента часто в течение первых часов или дней после ТП могут развиваться проявления острой печеночной недостаточности (кома, почечная недостаточность, подъем уровня трансаминаз и коагулопатия). Несмотря на интенсивную терапию, ретрансплантация остается единственным надежным методом спасения реципиента.

Острое клеточное отторжение (ОКО). ОКО диагностируется у 25–50% реципиентов в течение первых 6 месяцев после трансплантации [32], однако оно очень редко встречается в первые дни после трансплантации, несмотря на то что пациент получает субтерапевтические дозы иммунодепрессантов.

Для определения РДТ в ранних исследованиях в основном использовали уровни аминотрансфераз [33, 42, 44, 49]. В 1998 г. Deschenes и коллеги, исходя из результатов 710 ортотопических трансплантаций печени, выполненных в 3 центрах в США, установили одно из первых функциональных определений РДТ, обусловленной ИРП, и определили его частоту – 23% [26]. О.М. Цирульникова в 2004 г. предложила оценивать ИРП по выраженности цитолиза, т. е. по максимальному уровню аминотрансфераз, зафиксированному в первые 48 часов после операции: более 3000 ЕД/л – тяжелое ишемическое повреждение; 1000–3000 ЕД/л – умеренное; до 1000 ЕД/л – минимальное [7]. Эти определения РДТ были связаны с худшей выживаемостью пациентов и трансплантатов и использовались более десяти последних лет. Значение билирубина больше 10 мг/дл на 10-й день после операции было связано с 29,4% смертности [15]. Другие определения РДТ, которые являлись вариацией ранее существующих, включавшие аминотрансферазы, билирубин, МНО и другие показатели, докладывались из различных центров [15, 45, 57].

Othoff и соавт. в 2010 г. предложили унифицировать определение РДТ в эпоху MELD, используя комбинацию хорошо описанных клинических показателей, которые в целом отображают функцию трансплантата (повреждение, холестаз, коагулопатия) в первую неделю после трансплантации [48]. Целью этого многоцентрового исследования, включившего анализ 300 операций, стала оценка обоснованности нового определения, которое использовало объективные посттрансплантационные критерии. Показатели выбирались так, чтобы они были легкодоступными, объективными, использовались всеми исследователями, обладали стойкой клинической корреляцией с выживаемостью трансплантатов и больных [15, 26]. Исследователи определяли наличие РДТ, когда один или несколько из выбранных показателей были следующими: уровень билирубина >10 мг/дл на 7-й послеоперационный день, МНО >1,6 на 7-й послеоперационный день, максимальные значения аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2000 МЕ/мл в течение первых 7 послеоперационных дней. Было решено не использовать значения билирубина и МНО в течение первых 6 послеоперационных суток, потому что они могут больше отображать тяжесть состояния реципиента на момент трансплантации, чем истинно начальную функцию

трансплантата. В то же время значения аминотрансфераз с 1-го по 7-й день после трансплантации, наоборот, характеризуют степень повреждения трансплантата. Использование значений билирубина и МНО на 7-й день минимизирует вклад предоперационно высоких значений билирубина и значительной периоперационной коагулопатии. Как крайняя степень проявления РДТ в этом исследовании рассматривается и первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), который определяется критериями UNOS.

Факторы риска, исследованные на связь с РДТ, включали: возраст донора, расу, причину смерти, рост, вес, тип донора (смерть мозга или асистолия), время ишемии (с момента наложения зажимов у донора до начала реперфузии у реципиента), а также возраст реципиента, расу, диагноз, баллы по MELD, статус по UNOS.

Частота РДТ составила 23,2% и была примерно одинаковой в 3 центрах, участвовавших в исследовании. Большинство трансплантатов с РДТ характеризовалось повышенным уровнем билирубина на 7-е сутки после трансплантации или высокими уровнями аминотрансфераз. Из всех пациентов, у которых определялась РДТ, 18,8% умерло в первые шесть месяцев, что противопоставлялось 1,8% умерших реципиентов в группе без РДТ (относительный риск 10,7). Больше реципиентов с РДТ (26,1%), чем без РДТ (3,5%) потеряли трансплантат (относительный риск 7,4). Возраст донора старше 45 лет и баллы по MELD оказались значительными факторами риска РДТ при многофакторном анализе. Был сделан вывод, что РДТ, установленная по предложенному определению, является сильным предиктором потери трансплантата и смертности пациентов.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Развитие острого повреждения почек (ОПП) после ТП связано со снижением выживаемости пациентов и трансплантатов не только в периоперационном периоде, но и спустя длительное время, а у 10% реципиентов в итоге развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН). ОПП снижает выживаемость пациентов и ведет к увеличению расходов на лечение из-за затрат на интенсивную терапию и длительную госпитализацию. Пациенты даже с относительно незначительными нарушениями почечной функции, не требующими проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), должны расцениваться как группа риска, а длительное разрешение почечной дисфункции подчеркивает всю важность ее ранней идентификации и последующих превентивных мероприятий [11, 29, 63].

Частота, определение и диагностика ОПП

ОПП после ТП является нередкой проблемой, в литературе сообщается о его развитии в 9–78% случаев [11, 36, 47]. Такой большой разброс данных о частоте ОПП может быть связан с различными определениями, которые используются авторами. Относительно недавно появилось унифицированное определение ОПП с учетом критериев RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease) (табл. 2) [3, 14, 30]. Модификация этой классификации была предложена AKIN (Acute Kidney Injury Network), согласно которой ОПП определяется стойким повышением уровня креатинина в течение 2 суток [35, 40]. Если ОПП определяется либо по повышенному уровню креатинина (более двух норм), либо по необходимости проведения ЗПТ (RIFLE ст. I или F, AKIN II или III стадия), то частота развития ОПП составляет 9–48% [11, 46, 47]. Так как уровень креатинина может неадекватно отображать динамику изменения почечной функции, RIFLE и AKIN классификации еще используют темп диуреза, для того чтобы определить стадию ОПП [46]. Эти новые обобщенные определения ОПП среди пациентов после ТП недавно были подтверждены исследованиями, в которых почечная дисфункция (RIFLE стадии R-F или AKIN стадии 1–3) коррелировала со снижением выживаемости пациентов [36]. Креатинин является относительно слабым биомаркером ренальной функции, из-за того что изменения уровня креатинина имеют тенденцию к за-

паздыванию при острых динамических изменениях ренальной функции. Следует учитывать, что часто используемая методика колориметрической реакции Джаффе дает заниженные значения креатинина при повышенных значениях билирубина. Кроме того, у пациентов с циррозом понижена продукция креатинина из-за мальнутриции и потери мышечной массы, поэтому использование показателей креатинина плазмы может привести к завышенной оценке почечной функции. Во время ТП могут быть перелиты большие объемы жидкости, в результате сразу же после операции произойдет диллюция креатинина. Другие традиционные маркеры почечного повреждения, такие как мочевины плазмы, экскреция натрия и наличие цилиндров, при микроскопическом исследовании мочи являются нечувствительными и неспецифичными в диагностике ОПП у пациентов после ТП [54]. Проводились поиски более показательных биомаркеров ренальной функции для раннего обнаружения ОПП. К ним могут быть отнесены: маркеры почечной функции, близкие к креатинину (цистатин С) [16], некоторые маркеры воспалительного ответа (нейтрофильный желатиназосвязанный липокалин-NGAL) [46] и маркеры почечного повреждения (например, молекула 1 почечного повреждения, некоторые ферменты мочи). Эти биомаркеры наиболее информативны у пациентов с нормальной предшествующей ренальной функцией, но отчасти они были не совсем показательными в клинической практике трансплантации печени. Для дальнейшего изучения роли новых биомаркеров необходимы большие многоцентровые проспективные исследования.

Таблица 2
Диагностические критерии ОПП
по классификации RIFLE [30]

Стадия ОПП	Уровень креатинина плазмы	Диурез
Стадия риска (AKIN-1)	Креатинин плазмы $\geq 0,3$ мг/дл или повышен более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным	$<0,5$ мл/кг/ч более 6 часов
Стадия повреждения (AKIN-2)	Повышение креатинина плазмы более чем в 2 раза по сравнению с исходным	$<0,5$ мл/кг/ч более 12 часов
Стадия недостаточности (AKIN-3)	Повышение креатинина плазмы более чем в 3 раза по сравнению с исходным или уровень креатинина плазмы $\geq 4,5$ мг/дл с быстрым подъемом более чем на 0,5 мг/дл	$<0,3$ мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

Этиология и факторы риска ОПП

Этиология ОПП после ТП многофакторна. В эпоху MELD все чаще ТП выполняется пациентам с исходным нарушением функции почек, обусловленным гепаторенальным синдромом, криоглобулинемическим нефритом, ассоциированным с HCV-инфекцией. Повреждение почек до операции может усугубляться при септических интоксикациях или периодах гемодинамической нестабильности и гиповолемии.

Интраоперационная кровопотеря и нарушения гемодинамики, гемотрансфузии могут привести к преренальной форме почечной недостаточности или ишемическому повреждению [22, 47, 51]. Каждый из этих факторов может стать причиной повреждения *de novo* или приводит к ухудшению существовавшей ранее почечной дисфункции. Эпизоды гипотензии во время операции оказывают неблагоприятные эффекты на почечную функцию [22, 47]. Обусловленная вазодилатирующим эффектом индукционной анестезии, кровотечением, пережатием нижней полой вены (НПВ) и реперфузией пе-

чечного трансплантата гипотензия может развиваться на разных этапах операции и варьировать как по продолжительности, так и по тяжести. Также гипотензию могут усугублять цирротическая кардиомиопатия, прием бета-блокаторов и автономная (вегетативная) полинейропатия. При классической ТП с выполнением гепатэктомии с резекцией НПВ прекращается венозный возврат к сердцу во время беспечного периода, снижается почечная перфузия и нарастает почечная венозная гипертензия [22]. Теоретически вено-венозный обход должен сохранять венозный возврат и предотвращать почечную венозную гипертензию, однако исследования показали противоречивые результаты по поводу его протективного действия на почечную функцию [34, 55]. Другая методика операции, предусматривающая сохранение кровотока по НПВ (Piggyback), заключается в боковом отжати НПВ с сохранением венозного возврата и более низким почечным венозным давлением. Показано, что это снижает риск повреждения почек [18, 31]. Модифицированная Piggyback методика, которая включает в себя и временный порто-кавальный анастомоз, также способствует снижению частоты развития ранней почечной недостаточности после трансплантации [41]. Большинство ретроспективных обзорных исследований, использующих многофакторный анализ, продемонстрировали связь между количеством перелитых интраоперационно эритроцитарной массы и заморозенной плазмы и развитием ОПП [11, 61]. Это отчасти может отображать тяжесть интраоперационной гипотензии и гиповолемии, обусловленных массивной кровопотерей.

Сегодня не существует определенных протоколов для интраоперационной профилактики развития ОПП. Для снижения потребности в переливании компонентов крови, а, следовательно, и снижения частоты развития ОПП докладывалось о целевом низком центральном венозном давлении [46]. Многочисленные лекарственные средства, включая Н-ацетилцистеин, оксид азота, простагландины, допамин и диуретики, назначаются во время ТП для того, чтобы снизить риск развития ОПП, но эффективность ни одного из них не доказана [14, 19, 58].

Риск развития ОПП немедленно после операции зависит главным образом от вышеупомянутых факторов: тяжести заболевания печени, предоперационной почечной функции и начальной функции печеночного трансплантата. В многочисленных исследованиях продемонстрирована тесная связь ОПП с РДТ и ПНФТ [19, 51]. Основные причины отсроченного ОПП (после первых 3 дней) включают в себя бактериальные инфекции, ретрансплантацию и релапаротомии по поводу кровотечений и других хирургических осложнений [46]. Однако одной из самых важных причин почечного повреждения оста-

ется лекарственная нефротоксичность. Ингибиторы кальциневрина являются основным компонентом иммуносупрессии у реципиентов после ТП. Как циклоспорин, так и такролимус могут вызывать острое и хроническое повреждение почек. В многочисленных исследованиях не было установлено разницы между циклоспорином и такролимусом в отношении нефротоксического эффекта и почечной функции после ТП [20, 41]. В большинстве центров стараются отсрочить назначение этих препаратов после операции и уменьшить последующий риск развития хронической почечной недостаточности, дозировки этих препаратов, используемые в настоящее время, значительно ниже тех, которые применялись исторически [21]. Индукция с использованием антител к рецепторам интерлейкина-2 с отсроченным назначением ингибиторов кальциневрина приводит к редукции степени почечной дисфункции [10]. Более широкое использование других иммуносупрессантов, включая микофенолата мофетил и М-TOR-ингибиторы, на сегодняшний день не показало какого-либо превосходства [21]. В раннем периоде после ТП следует избегать использования нефротоксичных антибиотиков (прежде всего аминогликозидов). Сейчас все более признанным становится тот факт, что пациенты, перенесшие ОПП, имеют повышенный риск смерти, особенно в течение первого года, а также высокий риск развития прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Для пациентов с предшествующим хроническим заболеванием почек и для пациентов, у которых развилось ОПП после ТП (в частности, из-за токсичности ингибиторов кальциневрина), риск развития ХПН повышен [37].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор времени начала заместительной почечной терапии остается клиническим решением: гипергидратация, электролитные и метаболические нарушения (ацидоз), нарастание азотемии являются самыми частыми показаниями (табл. 3) [23, 51]. Современный консенсус, базирующийся на ретроспективных и обсервационных исследованиях, рекомендует как можно раннее начало ЗПТ при ОПП, что связано с подтвержденной лучшей выживаемостью пациентов.

При выборе вида заместительной почечной терапии необходимо руководствоваться клиническим статусом конкретного пациента, врачебной компетенцией и доступными методами. Существует множество прерывистых и постоянных методов. Постоянная вено-венозная гемофильтрация является методом выбора, который отличает наилучшая гемодинамическая стабильность, эффективность и безопасность [8, 23, 24].

Таблица 3

Показания к началу ЗПТ у пациентов с ОПП после трансплантации печени [51]

Биохимические показания
– Рефрактерная гиперкалиемия $>6,5$ ммоль/л
– Мочевина плазмы >30 ммоль/л
– Рефрактерный метаболический ацидоз ($\text{pH} \leq 7,1$)
– Рефрактерные электролитные нарушения: гипернатриемия или гипонатриемия, гиперкальциемия
Клинические показания
– Диурез $<0,3$ мл/кг/ч в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов
– ОПП в сочетании с первично не функционирующим трансплантатом печени или синдромом полиорганной недостаточности
– Рефрактерная гипергидратация
– Органные нарушения: перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, уремическое кровотечение
– Формирование внутрисосудистого пространства для инфузии плазмы и других продуктов крови и парентерального питания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно отметить, что с новым определением РДТ по Otthoff ее частота очень близка к результатам, полученным ранее в исследовании NIDDK, и составляет 23% в обоих исследованиях [26,48]. Наличие РДТ в упомянутых исследованиях было связано со значительным снижением выживаемости пациентов и трансплантатов.

Одним из важнейших выводов из обзора зарубежной литературы является существенная связь между возрастом донора и развитием РДТ [48, 52, 57, 64]. Хотя с известным ограничением в мировой практике используются и доноры 60–70 лет, большая вероятность РДТ и связанное с этим плато повышения риска РДТ при возрасте доноров старше 45 лет должны быть признаны и приняты во внимание [48].

Установлено, что количество баллов по MELD является независимым фактором риска развития РДТ и отражает влияние факторов реципиента на начальную функцию трансплантата. Шкала MELD, принятая США в 2002 г., включает в себя предоперационную концентрацию билирубина, креатинина в плазме и МНО и направлена на выполнение ТП самым тяжелым пациентам в первую очередь. С момента реализации такого подхода к распределению донорских органов в американской литературе стали появляться сообщения о незначительном влиянии величины MELD на выживаемость пациентов. Более низкая посттрансплантационная выживаемость отмечалась только у пациентов с высокими баллами (более 30) по MELD [28, 48]. Возможно, высокий риск смерти во время ожи-

дания трансплантации, как демонстрирует Schaubel и соавт. [53], оправдывает пересадку даже субоптимального трансплантата, если у пациента высокие баллы MELD. В исследовании Otthoff и соавт. [48] продемонстрировано, что количество баллов MELD значительно повышает риск развития РДТ в первую неделю после трансплантации. Не исключена вероятность, что исходно высокие значения билирубина и МНО, детерминирующие высокие значения MELD перед операцией, могут сохраняться повышенными в течение первой недели после операции, однако если печеночная функция сохранена, то это не повод для беспокойства. Точно так же высокие значения креатинина при трансплантациях с высоким MELD могут способствовать повышенным значениям билирубина на 7-й день после трансплантации, и такие случаи тоже попадают под определение РДТ. В обоих случаях хорошо функционирующий трансплантат обычно разрешает эти ситуации, но стойкое повышение билирубина связано с плохим прогнозом. Учитывая эти недостатки определения билирубина и МНО только в одной временной точке, целесообразно оценивать значения билирубина и МНО на 7-й день, для того чтобы уменьшить вклад повышенного билирубина до операции и значительной периоперационной коагулопатии в оценку РДТ. Таким образом, риск РДТ близок к связан с выполнением трансплантации более тяжелым пациентам с высокими баллами MELD. В будущих исследованиях заданы цели снизить частоту РДТ, согласуя донорские и реципиентские риски. ОПП часто ассоциировано с тяжелой степенью РДТ и всегда с ПНФТ, но может выступать и в качестве изолированного клинического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульников О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 246 с.
2. Загайнов В.Е., Серегин А.А., Зайцев А.И. и др. «Синдром обкрадывания» селезеночной артерии после ортотопической трансплантации печени // Вест. транспл. и искусств. органов. 2011. Т. XIII. № 2. С. 87–94.
3. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г. и др. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики // Вест. транспл. и искусств. органов. 2010. Т. XII. № 1. С. 94–99.
4. Корнилов М.Н. Выбор методики кавальной реконструкции при ортотопической трансплантации печени: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 126 с.
5. Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Ухренков С.Г. и др. Неотложные состояния при трансплантации печени // Вест. транспл. и искусств. органов. 2010. Т. XII. № 2. С. 10–13.

6. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зимина Л.Н. и др. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров // Вест. транспл. и искусств. органов. 2012. Т. XIV. № 1. С. 41–49.
7. Цирульникова О.М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 283 с.
8. Agarwal B., Shaw S., Hari M.S., Burroughs A.K., Davenport A. Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. P. 504–509.
9. Alkofer B., Samstein B., Guarrera J.V. et al. Extended-donor criteria liver allografts // Semin Liver Dis. 2006. Vol. 26. P. 221–233.
10. Asrani S.K., Kim W.R., Pedersen R.A. et al. Daclizumab induction therapy in liver transplant recipients with renal insufficiency // Aliment Pharmacol Ther. 2010. Vol. 32. P. 776–786.
11. Barri Y.M., Sanchez E.Q., Jennings L.W. et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome // Liver Transpl. 2009. Vol. 15. P. 475–483.
12. Barshes N.R., Horwitz I.B., Franzini L. et al. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 7. P. 1265–1270.
13. Bekker J., Ploem S., de Jong K.P. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9. P. 746–757.
14. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004. Vol. 8. P. R204–R212.
15. Ben-Ari Z., Weiss-Schmilovitz H., Sulkes J. et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation // Clin. Transplant. 2004. Vol. 18. P. 130–136.
16. Biancofiore G., Pucci L., Cerutti E. et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation // Liver Transpl. 2006. Vol. 12. P. 285–291.
17. Carton E.G., Plevak D.J., Kranner P.W. et al. Perioperative care of the liver transplant patient: part 2 // Anesth. Analg. 1994. Vol. 78. P. 382–399.
18. Cabezuolo J.B., Ramirez P., Acosta F. et al. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? // Transplant Proc. 2003. Vol. 35. P. 1913–1914.
19. Cabezuolo J.B., Ramirez P., Rios A. et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 1073–1080.
20. Cholongitas E., Shusang V., Germani G. et al. Long-term follow-up of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus and microemulsified cyclosporine // Clin. Transplant; doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01321.x.
21. Charlton M.R., Wall W.J., Ojo A.O. et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation // Liver Transpl. 2009. Vol. 15. P. S1–S34.
22. Davenport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference // Nephrol Dial. Transplant. 2010. Vol. 25. P. 2077–2089.
23. Davenport A., Farrington K. Dialysis dose in acute kidney injury and chronic dialysis // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 705–706.
24. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease // Semin Dial. 2009. Vol. 22. P. 169–172.
25. Della-Guardia B., Almeida M.D., Meira-Filho S.P. et al. Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report // Transplant Proc. 2008. Vol. 40. P. 870–871.
26. Deschenes M., Belle S.H., Krom R.A. et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // Transplantation. 1998. Vol. 66. P. 302–310.
27. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 783–790.
28. Feng S. The dilemma of high-risk deceased donor livers: who should get them? // Liver Transplantation. 2010. Vol. 16. № 10 (Suppl 2). P. 60–64.
29. Foxton M.R., Al-Freah M.A., Portal A.J. et al. Increased Model for End-Stage Liver Disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs // Liver Transpl. 2010. Vol. 16. P. 668–677.
30. Ferreira A.C., Nolasco F., Carvalho D. et al. Impact of RIFLE classification in liver transplantation // Clin. Transplant. 2010. Vol. 24. P. 394–400.
31. Figueras J., Sabate A., Fabregat J. et al. Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study // Transplant Proc. 1993. Vol. 25. P. 2588–2589.
32. Fisher L.R., Henley K.S., Lucey M.R. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality // Liver Transpl. Surg. 1995. Vol. 1. P. 10–15.
33. Gonzalez F.X., Rimola A., Grande L. et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation // Hepatology. 1994. Vol. 20. P. 565–573.
34. Hilmi I.A., Planinsic R.M. Con: venovenous bypass should not be used in orthotopic liver transplantation // J. Cardiothorac Vasc Anesth. 2006. Vol. 20. P. 744–747.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int. In press.

36. *Lebron Gallardo M., Herrera Gutierrez M.E. et al.* Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 1379–1385.
37. *Lee J.P., Heo N.J., Joo K.W. et al.* Risk factors for consequent kidney impairment and differential impact of liver transplantation on renal function // *Nephrol Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 2772–2785.
38. *Mandell M.S., Lezotte D., Kam I., Zamudio S.* Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation // *Liver Transpl.* 2002. Vol. 8. P. 676–681.
39. *Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L.* Con: low central venous pressure during liver transplantation // *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008. Vol. 22. P. 315–317.
40. *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit Care.* 2007. Vol. 11. R31.
41. *Mehrabi A., Mood Z.A., Fonouni H. et al.* A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 466–474.
42. *Merion R.M., Goodrich N.P., Feng S.* How can we define expanded criteria for liver donors? // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45. P. 484–488.
43. *Monteiro I., McLoughlin L.M., Fisher A. et al.* Rituximab with plasmapheresis and splenectomy in ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 1648–1649.
44. *Mor E., Tillery W., Solomon H. et al.* The predictive value of hepatocyte glycogen content on liver allograft biopsy. Correlation with early graft function // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 141–143.
45. *Nanashima A., Pillay P., Verran D.J. et al.* Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center // *Transplant Proc.* 2002. Vol. 34. P. 1231–1235.
46. *Niemann C.U., Walia A., Waldman J. et al.* Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 1852–1860.
47. *O’Riordan A., Wong V., McQuillan R. et al.* Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7. P. 168–176.
48. *Othoff K.M., Kulik L., Samstein B. et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16. № 8. P. 943–949.
49. *Ploeg R.J., D’Alessandro A.M., Knechtle S.J. et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis // *Transplantation.* 1993. Vol. 55. P. 807–813.
50. *Randall H.B., Klintmalm G.B.* Postoperative intensive care unit management: adult liver transplant recipient // *Busuttil R.W., Klintmalm G.B., eds. Transplantation of the Liver.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. P. 833–852.
51. *Razonable R.R., Findlay J.Y., O’Riordan A. et al.* Critical care issues in patients after liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 511–527.
52. *Renz J.F., Kin C., Kinkhabwala M. et al.* Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 242. P. 556–563.
53. *Schaubel D.E., Sima C.S., Goodrich N.P. et al.* The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 419–425.
54. *Slack A., Yeoman A., Wendon J.* Renal dysfunction in chronic liver disease // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. P. 214.
55. *Shaw B.W.Jr., Martin D.J., Marquez J.M. et al.* Venous bypass in clinical liver transplantation // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 200. P. 524–534.
56. *Strasberg S.M., Howard T.K., Molmenti E.P., Hertl M.* Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation // *Hepatology.* 1994. Vol. 20. P. 829–838.
57. *Tekin K., Imber C.J., Atli M. et al.* A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors // *Transplantation.* 2004. Vol. 77. P. 411–416.
58. *Townsend D.R., Bagshaw S.M., Jacka M.J. et al.* Intraoperative renal support during liver transplantation // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 73–78.
59. *Totsuka E., Fung J.J., Hakamada K. et al.* Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation // *Transplant Proc.* 2004. Vol. 36. P. 1955–1958.
60. *Uemura T., Randall H.B., Sanchez E.Q. et al.* Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13. P. 227–233.
61. *Xu X., Ling Q., Wei Q. et al.* An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010. Vol. 9. P. 259–263.
62. *Williams J.* Hepatic transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990. 245 p.
63. *Zand M.S., Orloff M.S., Abt P. et al.* High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis // *Clin. Transplant.* doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01238.x.
64. *Yersiz H., Shaked A., Olthoff K. et al.* Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 790–794.