

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104

## СЕМЬ ЛЕТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*О.О. Руммо*

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей, Минск, Республика Беларусь

## 7 YEARS OF LIVER TRANSPLANTATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*O.O. Rummo*

Republican Scientific-Practical Center of Organ and Tissue Transplantation, Minsk, Republic of Belarus

**Введение.** С момента выполнения в 1967 г. первой успешной в истории трансплантации печени прошло более 45 лет. С тех пор это оперативное вмешательство стало «золотым стандартом» в лечении пациентов с различными заболеваниями печени в терминальной стадии. Накопленный опыт, а также использование современных медицинских технологий позволили существенно снизить госпитальную летальность и увеличить долгосрочную выживаемость после трансплантации печени, а также перевести это оперативное вмешательство из разряда эксклюзивного в повседневную практику ведущих мировых центров гепатобилиарной хирургии и трансплантологии.

Вместе с тем число послеоперационных осложнений, госпитальная летальность и долгосрочная выживаемость пациентов в разных странах существенно отличаются. Так, по данным Европейского регистра трансплантации печени (ELTR), летальность после этой операции зависит от целого ряда «донорских», «реципиентских», логистических и организационных факторов, в основе которых лежит уровень оказания специализированной медицинской помощи в стране. Не менее важным является квалификация специалистов трансплантационного центра и накопленный опыт. Так, в центрах, где выполняются более 20–30 трансплантаций печени в год, результаты, как правило, лучше, чем в центрах, обладающих меньшим опытом.

С момента выполнения первой трансплантации печени в Республике Беларусь 3 апреля 2008 г. в Республиканском научно-практическом центре трансплантации органов и тканей накоплен опыт выполнения 317 ортотопических трансплантаций печени взрослым и детям в возрасте от 5 мес. до 69 лет. При этом в стране на сегодняшний день существует лишь один центр, регулярно выполняющий эти оперативные вмешательства и осуществляющий забор донорской печени. Еще одна особенность программы трансплантации печени в Республике Беларусь обусловлена географическим положением столицы,

г. Минска (где и находится центр трансплантации): расстояние до наиболее удаленных районных центров, где осуществляется эксплантация донорских органов, не превышает 350 километров. Хорошо развитая сеть автомобильных дорог позволяет в короткий период времени (не более 4 ч) доставить эксплантированный донорский графт и обеспечить непродолжительное время общей ишемии трансплантата (не превышающее, как правило, 9–10 ч). Ежегодно на базе центра выполняется более 60 ортотопических трансплантаций печени в различных модификациях. В 2014 г. в РНПЦ трансплантации органов и тканей выполнено 68 трансплантаций печени, что составило 7,2 на 1 млн жителей страны.

В этой связи на основании специфики функционирования программы трансплантации печени в Республике Беларусь, а также с учетом вышеизложенных данных о влиянии различных факторов на результаты трансплантации печени, была поставлена **цель** – оценить ближайшие и отдаленные результаты трансплантации печени в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** За 7 лет существования программы пересадки печени в Республике Беларусь было выполнено 317 трансплантаций печени 304 реципиентам (19 ретрансплантаций, 6 пациентам первичные операции выполнялись в других центрах). 18 пересадок печени выполнено от живого родственного донора, 2 split-трансплантации печени и 3 сочетанные пересадки комплекса «печень–почка». Количество операций пациентам детского возраста составило 40 (12,6%). По классической методике проведено абсолютное большинство оперативных вмешательств – 274 (86,4%). Число кавакавапластик – 43 (13,6%), порталных транспозиций – 6 (1,9%, 2 рено- и 4 кава-), 29 кавапластик выполнено по методике piggy-back, 14 – по способу, разработанному G. Belgitti.

Основным показанием для проведения трансплантации печени послужили циррозы вирусной этиологии – 43,5% (138 из 317). Аутоиммунные забо-

левания печени (цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, overlap) явились показанием в 19,9% (63 из 317), гепатоцеллюлярный рак – в 9,1% (29 из 317), врожденные заболевания (билиарная атрезия, болезнь Вильсона–Коновалова) – в 7,6% (24 из 317), алиментарно-токсический цирроз печени – в 6,6% (21 из 317), а 13 трансплантаций (4,1%) выполнено по поводу фульминантной печеночной недостаточности (рис. 1).

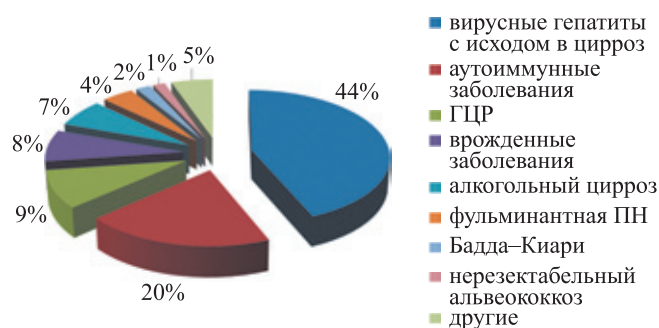


Рис. 1. Структура показаний к трансплантации печени в Республике Беларусь в период с 2008-го по 2015 г.

Интенсивная периоперационная терапия и иммуносупрессивная терапия проводились по общепринятому в центре протоколу. Основные принципы интенсивной интраоперационной терапии: профилактика гипотермии, рутинное назначение вазопрессоров (норадреналин) и использование системы быстрой инфузии, ограничение кристаллоидов, отказ от введения декстранов, минимизация введения жидкости в основном за счет коллоидов (гелофузин, свежезамороженная плазма). Стратегия иммуносупрессии состояла в использовании моноклональных антител (базиликсимаб) и отсроченном назначении ингибиторов кальциневрина у пациентов с высоким риском послеоперационной почечной дисфункции.

В процессе исследования изучали частоту сосудистых, билиарных, инфекционных (бактериальных) осложнений, а также острого почечного повреждения, первичного нефункционирования и ранней дисфункции трансплантата печени. Сосудистые осложнения диагностировали на основании результатов спиральной компьютерной томографии в ангиорежиме или прямой ангиографии, которые выполняли после ультразвукового дуплексного исследования гемодинамики печени и зоны сосудистых анастомозов. Критериями билиарных осложнений являлись наличие желчеистечения в раннем послеоперационном периоде, типичная картина анастомотического или неанастомотического сужения желчевыводящих протоков по результатам ретроградной холангиопанкреатографии или магнитно-резонансной холангиографии. При наличии патологической микрофлоры в результатах посевов биологических жидкостей судили о бакте-

риальных осложнениях. Признаком острого почечного повреждения была необходимость проведения пациенту почечно-заместительной терапии (в основном в виде продленной вено-венозной гемодиализации). Диагностика первичного нефункционирования трансплантата печени основывалась на отсутствии синтетической и детоксикационной функции печени сразу после операции (по уровню лактата, мочевины, МНО, факторов свертывания крови, печеночных ферментов) при отсутствии других причин (прежде всего сосудистых осложнений). В качестве критериев ранней дисфункции трансплантата использовали показатели, предложенные К.М. Olthoff et al.: 1) общий билирубин более 170 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки, или 2) МНО более 1,6 на 7-е послеоперационные сутки, или 3) уровень аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более 2000 Ед./л в течение первой недели после трансплантации. Кроме того, учитывая всего лишь 7-летний опыт функционирования программы трансплантации печени, изучили 1- и 3-летнюю выживаемость пациентов. Полученные данные были интерпретированы при помощи стандартного набора статистических программ Statistica 8 с использованием критериев Mann–Whitney, Spearman, Fisher, Odds ratio.

**Результаты.** Как показал наш анализ, сосудистые осложнения возникали, как правило, в раннем послеоперационном периоде и были диагностированы в 18,9% (60 из 317) случаев. При этом частота развития артериальных осложнений составила 13,2%, венозных – 5,7%. Преобладали стенозы анастомозов между артерией донора и реципиента – 29/42 (69%). При этом ни в одном из случаев стеноз печеночной артерии не сопровождался дисфункцией трансплантата печени. Тем не менее при развитии критического стеноза в различные сроки после операции (от 4 сут до 2 лет) производили чрескожную рентгенэндоваскулярную ангиопластику со стентированием места сужения. Тромбоз печеночной артерии возник после 7 операций (2,2%) в сроки от 12 ч до 5 сут. В 4 случаях была успешной чрескожная ангиопластика со стентированием, в одном – реанастомозирование с последующим стентированием области анастомоза, в одном – ретрансплантация печени. Steal-синдром был выявлен после шести трансплантаций печени (1,9%) на 2–4-й дни после трансплантаций и был купирован путем эмболизации селезеночной артерии.

Венозные осложнения диагностированы после выписки пациентов из стационара и были представлены стенозами воротной вены (13/18 – 72,2%) и верхнего кавального анастомоза после трансплантации по классической методике (4/18 – 22,2%). Во всех случаях, при наличии портальной гипертензии была произведена коррекция выявленных осложнений рентгенэндоваскулярным путем. В одном случае (0,3%) в первые сутки был выявлен

тромбоз портального анастомоза, потребовавший срочной открытой реконструкции.

Анализ показал, что после выполнения первых 50 трансплантаций печени сосудистые осложнения возникали значительно чаще (42% против 14,6%,  $p < 0,001$ ), что связано с освоением техники наложения сосудистых анастомозов при отработке основных этапов операции. При этом нами не была установлена связь развития сосудистых осложнений с донорскими и реципиентскими факторами, временем общей, холодовой и тепловой ишемии трансплантата и интраоперационной кровопотерей ( $p > 0,05$ ). Сосудистые (артериальный тромбоз) осложнения явились причиной смерти лишь у одного пациента (0,3%).

Одними из самых частых послеоперационных хирургических осложнений после трансплантации печени являются билиарные осложнения. Они были диагностированы нами после 46 операций (14,5%). При этом преобладали анастомотические стриктуры билио-билиарных анастомозов, которые развились после 30 (65,2%) трансплантаций. Большой опыт малоинвазивных хирургических технологий, накопленный нами за годы существования программы гепатобилиарной хирургии, позволил нам в большинстве (38 из 46, 82,6%) случаев купировать эти осложнения путем транспапиллярного эндоскопического стентирования, и только у 5 пациентов (10,8%), ввиду невозможности выполнить эндоскопическую дилатацию и стентирование, потребовалось выполнение реконструктивной операции – наложение гепатикоэнтероанастомоза на выключенной по Ру петле. При этом в раннем послеоперационном периоде с целью стабилизации состояния пациента ограничивались наложением наружной чрескожной чреспеченочной холангиостомы.

Возникновение еще одного осложнения – ишемических неанастомотических билиарных стриктур (ITBL) связано, как правило, с качеством донорского органа, а также особенностями его кондиционирования на дотрансплантационном этапе. ITBL были диагностированы нами после 8 трансплантаций (2,5%). При анализе оказалось, что их развитие коррелировало с возрастом донора (у доноров старше 50 лет они встречались достоверно чаще,  $p = 0,02$ ). Коррекция данного осложнения связана с этапными баллонными дилатациями мест сужения. В случае неэффективности проводимых баллонных дилатаций развивается вторичный билиарный цирроз, являющийся показанием к ретрансплантации печени. Поэтому нами с 2013 г. для профилактики развития ишемических неанастомотических билиарных стриктур используется введение стрептокиназы во время донорской операции, введение физиологического раствора комнатной температуры до начала флашинга и промывание печеночной артерии трансплантата под давлением 40–50 мм рт. ст., промывание желчных протоков во время операции

back-table. В период с 01.01.2013 г. по 03.04.2015 г. (156 трансплантаций) после использования методики профилактики не было ни одного случая развития этого осложнения ( $p = 0,0001$ ).

Наиболее грозным билиарным осложнением является несостоятельность билио-билиарного анастомоза и желчный перитонит. В наших наблюдениях это осложнение возникло после 8 трансплантаций печени (2,5%) в срок от 1 до 16 сут после операции. Во всех случаях были произведены неотложные операции (реконструкция билио-билиарного анастомоза, холедохоэнтероанастомоз на Ру-петле или наружная холангиостомия). У 2 пациентов (0,6%), несмотря на проводимое лечение, прогрессировали явления сепсиса и полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу.

Бактериальные осложнения являются главной причиной неблагоприятных исходов после трансплантации печени, по данным большинства исследователей. Они возникают в 15–40% случаев в раннем послеоперационном периоде. В наших наблюдениях эти осложнения были диагностированы после 66 ортотопических трансплантаций печени (25,4%). Наиболее частыми возбудителями этих осложнений явились внутрибольничные штаммы энтерококка (*Enterococcus spp.* – 54,5%), синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa* – 33,3%), ацинетобактера (*Acinetobacter baumannii* – 33,3%) и клебсиеллы (*Klebsiella pneumoniae* – 22,7%), чувствительные преимущественно к антибиотикам резерва. Факторами риска развития бактериальных осложнений явились: ранняя дисфункция трансплантата, необходимость релапаротомии, интраоперационная кровопотеря в объеме более 2500 мл, а также развитие в послеоперационном периоде острого почечного повреждения.

Основной причиной развития бактериальных осложнений в послеоперационном периоде является ранняя дисфункция трансплантата печени, которая была диагностирована нами в 26,2% случаев (после 83 операций). Учитывая то обстоятельство, что сочетание ранней дисфункции трансплантата с бактериальными осложнениями явилось причиной большинства летальных исходов на госпитальном этапе у наших пациентов, нами были выявлены независимые предикторы развития ранней дисфункции аллографта, к которым относятся время тепловой ишемии и степень макровезикулярного стеатоза (табл.).

Первичное нефункционирование трансплантационной печени было диагностировано после 4 трансплантаций печени (1,3%). Двум пациентам была выполнена urgentная ретрансплантация печени, которая закончилась выздоровлением пациентов. Летальность составила 50%. Детальный анализ не позволил выявить достоверных причин возникновения этого осложнения.

Таблица

**Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени**

Показатель	Ранняя дисфункция трансплантата, n = 83	Нормальная функция, n = 234	p
Donor risk index	1,4 (1,3; 1,5)	1,3 (1,17; 1,38)	0,2
Время общей ишемии, мин	491 (430; 527)	476 (391; 506)	0,09
Время тепловой ишемии, мин	61 (53; 64)	56 (51; 61)	0,09
Стеатоз, %	16	10	0,001

Частота острого почечного повреждения составила 18% (после 57 ортотопических трансплантаций печени). Статистически значимыми факторами риска развития острого почечного повреждения явились: тяжесть состояния реципиентов до операции, интраоперационная кровопотеря, длительность тепловой ишемии трансплантата и наличие его послеоперационной дисфункции, а также развитие септических осложнений. Коррекция острого почечного повреждения потребовала проведения от 1 до 44 сеансов почечно-заместительной терапии (продленная вено-венозная гемодиализация), а в одном случае на фоне дисфункции трансплантата печени и хронического отторжения была выполнена ретрансплантация печени и трансплантация почки.

Первая трансплантация печени пациенту детского возраста была выполнена в Республике Беларусь в 2009 г. За это время нами накоплен опыт выполнения 40 ортотопических трансплантаций детям в возрасте от 5 мес. до 18 лет. В 18 случаях выполнена трансплантация от живого родственного донора, в 12 – печень педиатрического донора, редуцированный печеночный графт – в 10 (в том числе 2 split-трансплантации). Частота сосудистых осложнений составила 12,5% (5 случаев). В 1 случае был диагностирован тромбоз печеночной артерии, потребовавший ретрансплантации, в 2 – сдавление и стеноз кавального анастомоза, в 1 – тромбоз портального анастомоза, ликвидированный во время трансплантации, и в 1 – стеноз портального анастомоза, стентированный рентгенэндоваскулярным путем. Билиарные осложнения возникали значительно чаще, чем у взрослых – в 27,5% (11 случаев). При этом преобладала несостоятельность билиодигестивных анастомозов – 72,7% (8 из 11).

На госпитальном этапе в различные сроки после операции (от 8 ч до 108 сут) умерли 16 взрослых и 2 педиатрических реципиента. При этом оба педиатрических реципиента умерли в раннем послеоперационном периоде. Один – через 8 ч после операции от массивной тромбоэмболии легочной артерии, второй – через 72 ч от осложнений, воз-

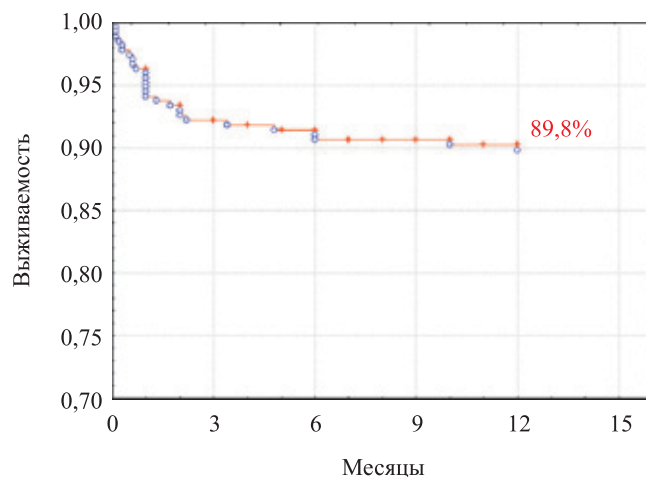


Рис. 2. Однолетняя выживаемость взрослых пациентов после трансплантации печени в Республике Беларусь

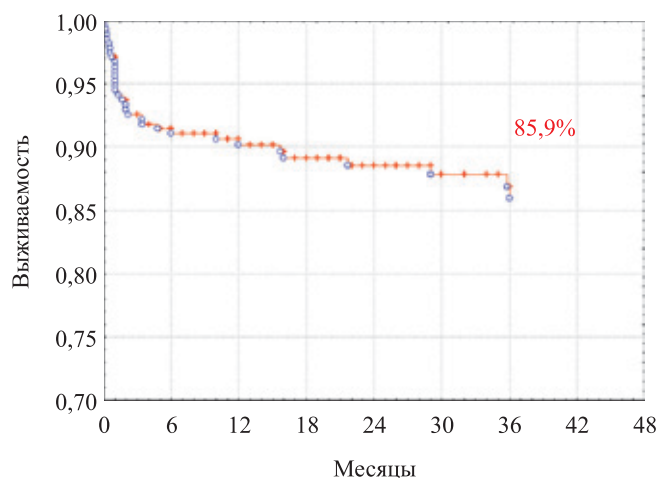


Рис. 3. Трехлетняя выживаемость взрослых пациентов после трансплантации печени в Республике Беларусь

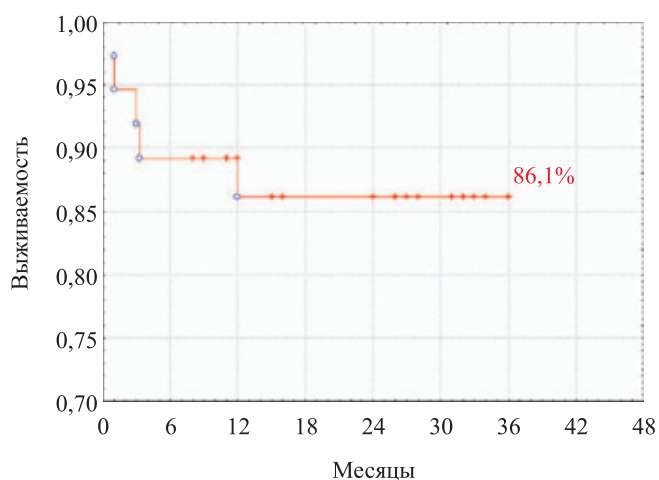


Рис. 4. Выживаемость пациентов детского возраста после трансплантации печени в Республике Беларусь

никших вследствие сдавления кавального анастомоза трансплантатом (мезентериальный тромбоз, полиорганная недостаточность). Госпитальная ле-

тальность среди взрослых составила 6,8% (18 из 265 оперированных пациентов), у пациентов детского возраста – 5,1% (2 из 39 оперированных). Расчетные показатели одно- и трехлетней выживаемости у взрослых составили 89,8 и 85,9% соответственно (рис. 2, 3), а у детей – 86,1% (рис. 4).

На основании вышеизложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Трансплантация печени является эффективным радикальным методом лечения терминальной печеночной недостаточности различной этиологии.
2. Наличие высококвалифицированной мультидисциплинарной команды, состоящей из хирургов, анестезиологов-реаниматологов, врачей лабо-

раторной диагностики, специалистов по эндоскопии, рентгенэндоваскулярной хирургии, ультразвуковой и лучевой диагностике, позволяет уменьшить частоту ранних послеоперационных осложнений и нивелировать влияние «донорских», «реципиентских», логистических и организационных факторов на госпитальную летальность.

3. Выживаемость пациентов после трансплантации печени зависит от эффективной работы по кондиционированию потенциальных доноров трансплантата печени, качества выполнения оперативного вмешательства и профилактики послеоперационных осложнений.