

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-41-46

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТКЕ С ФУЛЬМИНАНТНОЙ ФОРМОЙ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА ОТ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

*А.Р. Монахов<sup>1, 2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, Т.А. Джанбеков<sup>1</sup>, Д. Джинер<sup>2</sup>, И.Е. Пашкова<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Х.М. Хизроев<sup>1</sup>, С.В. Готье<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Болезнь Вильсона–Коновалова – редкое наследственное заболевание, вызванное недостаточностью фермента медь-транспортной-Р-АТФазы-В. Варианты течения заболевания колеблются в широких пределах от латентной формы до острой печеночной недостаточности, наблюдаемой в 5% случаев болезни Вильсона–Коновалова. В данном клиническом наблюдении представлен опыт трансплантации печени как единственного радикального метода лечения больных с фульминантной формой болезни Вильсона–Коновалова, демонстрирующего отличные послеоперационные результаты. Родственная трансплантация фрагмента печени позволяет выполнить операцию в кратчайшие сроки, что, безусловно, необходимо при острой печеночной недостаточности. Проведение сеансов обменного плазмафереза с замещением плазмой АВ(IV) позволяет подготовить пациента к не совместимой по группе крови трансплантации.

*Ключевые слова:* трансплантация печени от родственного донора, болезнь Вильсона–Коновалова, фульминантная печеночная недостаточность, АВ0-несовместимая трансплантация.

## RIGHT LOBE LIVER TRANSPLANTATION IN PATIENT WITH FULMINANT FORM OF THE WILSON'S DISEASE FROM ABO-INCOMPATIBLE RELATIVE DONOR

*A.R. Monakhov<sup>1, 2</sup>, O.M. Tsiroulnikova<sup>1, 2</sup>, T.A. Dzhanbekov<sup>1</sup>, D. Dzhiner<sup>2</sup>, I.E. Pashkova<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, K.M. Khizroev<sup>1</sup>, S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Wilson's disease is a rare congenital disease caused by deficiency of the copper-transporting P-type ATPase-B enzyme. The course of disease varies widely from the latent form to the acute liver failure which is observed in 5% of Wilson's disease cases. This clinical case represents experience of liver transplantation as the only curative treatment for patients with fulminant form of Wilson's disease demonstrating excellent postoperative results. Living donor liver transplantation allows performing the operation in the shortest possible time which is necessary in acute liver failure. The plasmapheresis with plasma exchange AB (IV) allows preparing the patient for transplantation with incompatible blood group.

*Key words:* living donor liver transplantation, Wilson's disease, fulminant liver failure, ABO-incompatible transplantation.

**Для корреспонденции:** Монахов Артем Рашидович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com.

**For correspondence:** Monakhov Artem Rashidovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона–Коновалова – наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся нарушением билиарной экскреции меди, что приводит к ее аккумуляции в органах-мишенях, к которым относятся, в первую очередь, печень и головной мозг [1, 2].

Заболевание встречается с частотой 1:30 000 [2]. При этом болезнь чаще манифестирует в молодом и детском возрасте (от 5 до 35 лет) [1]. Заболевание вызвано мутацией гена АТР7В [2]. При этом установлено более 500 видов мутаций и 100 вариантов полиморфизма [1]. Данный ген кодирует информацию фермента – медь-транспортной-Р-АТФазы-В (АТР7В) [2].

## Фульминантная форма болезни Вильсона–Коновалова

Патогенез фульминантной формы болезни Вильсона–Коновалова заключается в длительном накоплении в ткани печени меди, а затем внезапном запуске каскада патологических процессов, приводящих к массивной гибели гепатоцитов, в качестве триггера может выступать вирусная инфекция. Часто клиника фульминантной формы болезни Вильсона–Коновалова возникает у пациентов с уже цирротически измененной печенью [3, 4].

Специфическими признаками фульминантной формы болезни Вильсона–Коновалова являются уменьшение уровня отношений щелочной фосфатазы (ЩФ) к общему билирубину  $<2$  и увеличение соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к аланинаминотрансферазе (АЛТ)  $>2,2$  [2].

Также у пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне болезни Вильсона–Коновалова выявляется кольцо КФ в 50% случаев и Кумбс-негативная гемолитическая анемия [5], вызванная токсическим действием меди, высвобождающейся из большого количества погибающих гепатоцитов [2].

Обычно у пациентов не наблюдается значительного повышения уровня печеночных трансаминаз (до двух-трех норм для АЛТ и АСТ в сравнении фульминантной печеночной недостаточностью любой другой этиологии, когда уровень АЛТ и АСТ исчисляется тысячами ЕД), но наблюдается повышение общего билирубина. Суточная экскреция меди с мочой также значительно возрастает, если нет сопутствующего заболевания почек. Измерение уровня церулоплазмينا неэффективно при фульминантной форме болезни Вильсона–Коновалова в отличие от длительно развивающихся форм болезни. Концентрация меди в печени может быть ценным диагностическим критерием, однако в связи с коагулопатией и тромбоцитопенией у пациентов с ос-

трой печеночной недостаточностью возможно приращение лишь трансъюгулярной биопсии печени. У пациентов с ранее диагностированной болезнью Вильсона–Коновалова при развитии фульминантной формы помимо вышеперечисленных симптомов наблюдаются желтуха и тяжелая коагулопатия с тромбоцитопенией [4–6].

## Трансплантация печени пациентам с фульминантной печеночной недостаточностью

Фульминантная печеночная недостаточность объединяет целую группу пациентов с крайне тяжелыми формами различных заболеваний печени. В подавляющем большинстве случаев исход операции определяется своевременными сроками выполнения вмешательства.

При проведении трансплантации печени от смертного донора по поводу фульминантной печеночной недостаточности летальность, по разным данным, достигает 25,4–38,1% [7, 8], среди реципиентов трансплантатов печени от прижизненного донора летальность значительно ниже и составляет 9% [9]. В исследовании Wainer et al. сравнили группы пациентов, которым выполнена трансплантация целой печени от посмертного донора по поводу фульминантной печеночной недостаточности, и группы реципиентов, которым была произведена трансплантация фрагмента печени от прижизненного донора. Среди причин, приведших к острой печеночной недостаточности, указывается аутоиммунный гепатит, гепатотоксичность азитромицина, гепатит А и идиопатическая фульминантная печеночная недостаточность, при этом выживаемость трансплантатов в первой группе составила 84,6%, а во второй 92,3% [8]. Кроме того, до 25% пациентов с острой печеночной недостаточностью умирают в листе ожидания трупной печени, так и не дождавись трансплантации [10, 11].

## Концепция АВ0-несовместимой трансплантации печени

При наличии показаний к трансплантации у детей и отсутствии АВ0-идентичных или АВ0-совместимых потенциальных доноров использование АВ0-несовместимых доноров становится единственным возможным вариантом спасения жизни [12].

Принципиальным преимуществом трансплантации печени от живого донора является возможность предоперационной подготовки реципиента с целью снижения титра группоспецифических антител перед операцией, т. е. снижения риска острого гуморального отторжения. Отсутствие группоспецифических антител у реципиента во время и после АВ0-несовместимой трансплантации является ус-

ловием предотвращения гуморального отторжения, как сверхострого, так и хронического. Для элиминации группоспецифических антител широкое применение получили экстракорпоральные методы детоксикации – плазмаферез и иммуноадсорбция [13].

Доказано, что наиболее безопасным является проведение АВ0-несовместимой трансплантации печени именно у детей, особенно первого года жизни. По данным опубликованных исследований из разных стран мира, ближайшие и отдаленные результаты АВ0-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при АВ0-совместимой трансплантации.

Важно заметить, что всем реципиентам АВ0-несовместимых трансплантатов для коррекции коагулопатии как до, так и после трансплантации независимо от их группы крови должны проводиться трансфузии исключительно свежемороженой плазмы АВ(IV), не содержащей группоспецифических антител, в целях предотвращения повышения их титров. Из тех же соображений для коррекции анемии реципиентам проводятся трансфузии только обедненной лейкоцитами и тромбоцитами эритроцитарной массы («отмытых» эритроцитов) [14].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Пациентка С., 9 лет, масса тела 27 кг, группа крови 0(I), Rh(-), поступила в экстренном порядке в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России с клинической картиной фульминантной печеночной недостаточности.*

*Анамнез неотягощен, известно, что заболевание манифестировало остро, в течение десяти дней появилась желтушность кожных покровов и склер, слабость, вскоре присоединились признаки печеночной энцефалопатии, что послужило поводом для обращения в стационар по месту жительства. В дальнейшем симптомы нарастали.*

*На момент поступления уровень билирубина достигал 1109 ммоль/л, при этом цитолитический симптом был умеренно выражен (АЛТ 54 Ед/л, АСТ 186 Ед/л).*

*При выяснении подробного анамнеза данных за отравление парацетамолом, лечение нетрадиционными методами или употребление гепатотоксических веществ получено не было. В стационаре по месту жительства был произведен диагностический поиск на предмет аутоиммунного гепатита, однако маркеры оказались отрицательными. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. Кроме того, прогрессировала клиника печеночной энцефалопатии, которая достигала степени I–II.*

*При комплексном клинико-лабораторно-инструментальном обследовании выявлены диффузные изменения паренхимы печени, признаки портальной*

*гипертензии (асцит, ВРВП I ст.) а также КТ-признаки нижнедолевой правосторонней пневмонии.*

*Осмотр офтальмолога колец Кайзера–Флейшера не выявил, патологических изменений в головном мозге, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), не обнаружено. Однако, несмотря на отсутствие этих признаков, диагноз фульминантной формы болезни Вильсона–Коновалова оставался наиболее вероятным.*

*Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось на фоне основного заболевания и присоединения правосторонней нижнедолевой пневмонии, а также гемолитической анемии.*

*В течение суток произведено комплексное обследование единственного потенциального донора части печени – матери, не совместимой по группе крови А(II). Общий расчетный объем паренхимы печени составил 1400 мл, правая доля 720 мл, расчетный объем остающейся паренхимы печени 48,5%, объем расчетной массы трансплантата по отношению к массе тела реципиента (GRWR) составил 2,6%. Лимфоцитотоксическая проба отрицательная, 3 несовпадения по антигенам системы HLA. Выполнена пункционная биопсия печени потенциального донора – каких-либо патологических изменений, в том числе стеатоза, не выявлено.*

*Титр антигрупповых антител у ребенка составлял 1:32 (группоспецифические) и 1:4 (иммунные), что явилось показанием к проведению специальной подготовки к не совместимой по группе крови трансплантации. Проведено четыре сеанса обменного плазмафереза с замещением свежемороженой плазмой АВ(IV) группы, достигнуты приемлемые значения антигрупповых антител (1:4 и отрицательные).*

*В связи с бесперспективностью консервативного лечения принято решение о проведении родственной трансплантации правой доли печени от не совместимой по группе крови матери по жизненным показаниям, несмотря на наличие очага инфекции (правосторонняя нижнедолевая пневмония).*

## Хирургическое вмешательство

*Операция у донора: выполнена правосторонняя гемигепатэктомия в условиях сохраняющегося кровообращения. Анатомическими особенностями трансплантата правой доли явилось наличие дополнительной нижней правой печеночной вены, а также наличие трех устьев желчных протоков в плоскости резекции (рис. 1).*

*Операция у реципиента: при ревизии печень увеличена, плотная (рис. 2); произведена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены; выполнена*

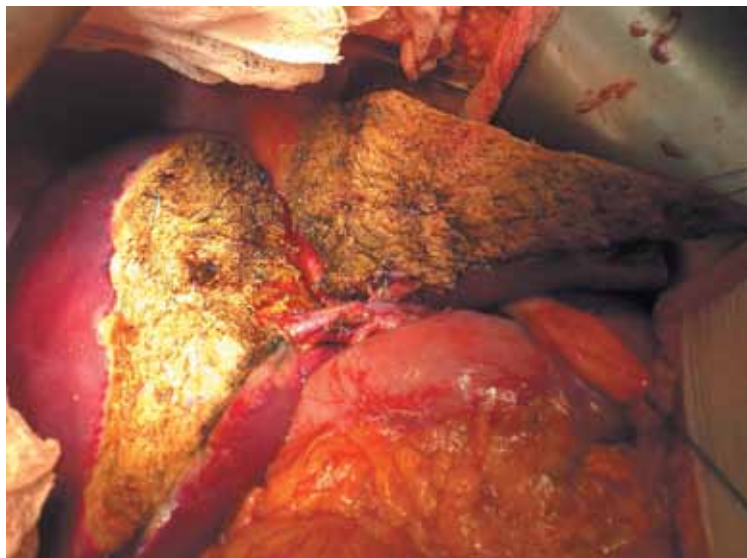


Рис. 1. Правосторонняя гемигепатэктомия в условиях сохраненного кровоснабжения (интраоперационное фото)

Fig. 1. Right hemihepatectomy in living donor (intraoperative photo)

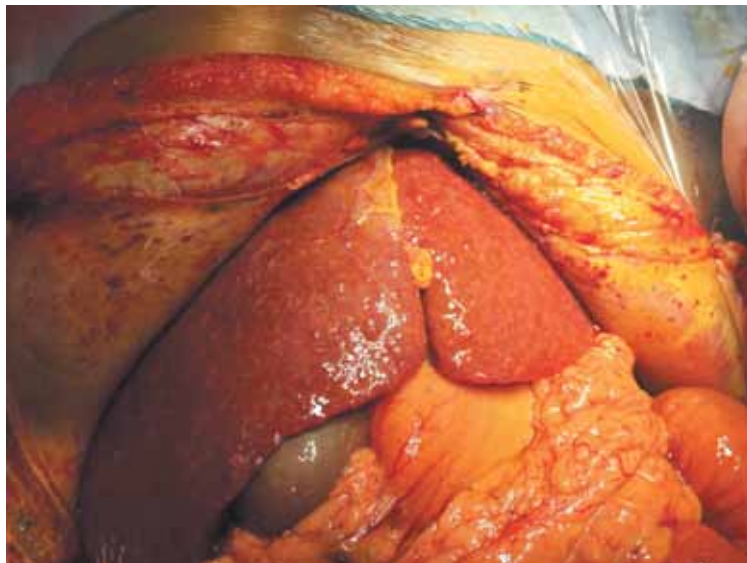


Рис. 2. Вид пораженной печени реципиента

Fig. 2. Affected liver of the recipient

реваскуляризация трансплантата по принятой в клинике методике [15]. Билиарная реконструкция осуществлена путем формирования три-гепатико-еюностомии на выключенной по Ру петле тощей кишки.

### Иммуносупрессивная терапия

Индукционная терапия включала индукцию базиликсимабом, а также введение 500 мг метилпреднизолона на реперфузию трансплантата, с последующим снижением дозы до 6 мг/сут. На четвертый день назначен такролимус (3 мг/сут) с последующим титрованием дозы под контролем сывороточной концентрации.

### Послеоперационный период

В послеоперационном периоде проводилась аналгезия, заместительная, гастропротективная, иммуносупрессивная терапия. Ранняя активизация, проведение комплексной антибактериальной терапии (карбапенемы, гликопептиды, макролиды) в сочетании с небулайзерной терапией и дыхательной гимнастикой позволили в короткие сроки добиться регрессирования правосторонней нижнедолевой пневмонии. Инфузионная терапия завершена на двенадцатые послеоперационные сутки, венозные катетеры удалены. Отмечалась положительная динамика клинически, лабораторно и по данным инструментальных обследований (рис. 3).



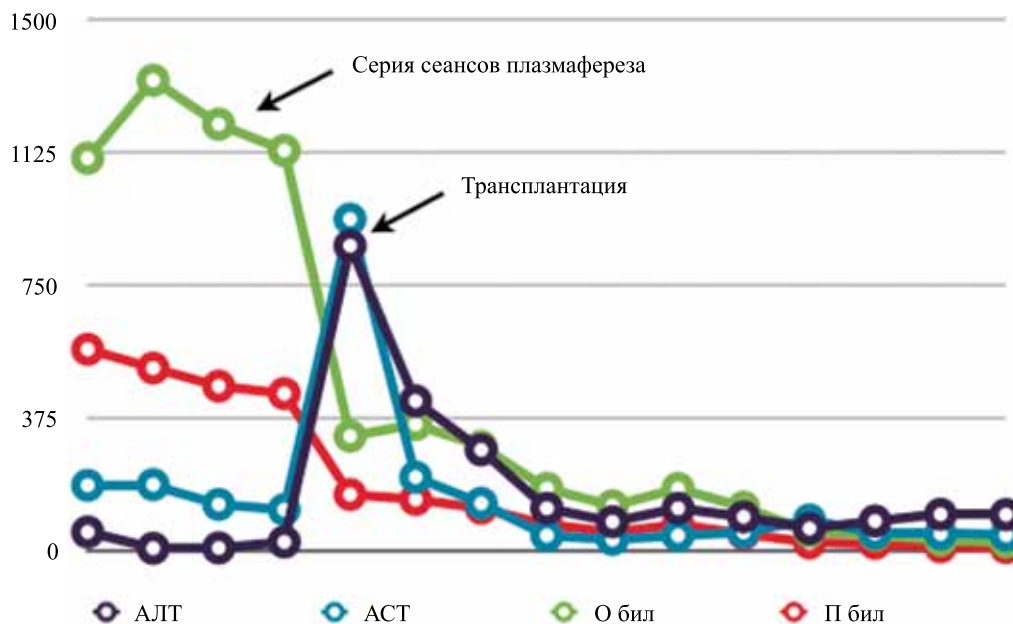


Рис. 3. Динамика уровня маркеров цитолиза и билирубина за период наблюдения в стационаре

Fig. 3. Dynamics of transaminases and bilirubin level during the hospital stay

Течение раннего послеоперационного периода осложнилось формированием желчной фистулы (класс В по классификации ISGLS), самостоятельно закрывшейся на двадцать восьмые послеоперационные сутки.

По данным УЗИ на 28-е послеоперационные сутки: паренхима печени однородная, эхогенность нормальная. Желчные протоки не расширены. Кровотоки трансплантата удовлетворительные.

Пациентка выписана из стационара на 31-е послеоперационные сутки с удовлетворительной функцией трансплантата, под амбулаторное наблюдение.

### Результаты гистологического исследования удаленной печени

Нарушение долькового и балочного строения печени, местами отмечается формирование ложных долек за счет разрастания широких порто-центральных и порто-портальных септ. Гепатоциты в состоянии выраженной баллонной дистрофии, многоядерные. Диффузно-очаговая средне- и крупнокапельная жировая дистрофия. Внутриклеточный холестаз, и отмечается застой желчи в желчных капиллярах. Портальные тракты расширены, фиброзированы. Проплиферация желчных протоков в трактах. Некрозы гепатоцитов вокруг портальных трактов. В септах и трактах воспалительная мононуклеарная инфильтрация с примесью полинуклеарных лейкоцитов.

При окрашивании роданином выявлено очаговое накопление меди в перипортальных гепатоцитах (рис. 4).

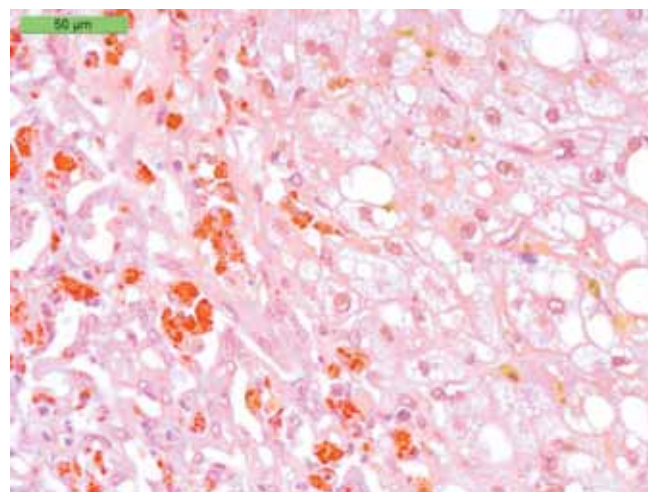


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленной печени. Отложения меди (окраска рубановой кислотой)

Fig. 4. Histological examination of the removed liver. Cooper deposits (rubaic acid stain)

**Заключение:** на основании морфологического анализа изменения в печени соответствуют болезни Вильсона–Коновалова (фульминантное течение). Фиброз печени F3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Данный вариант течения заболевания встречается редко (5% от всех случаев болезни Вильсона–Коновалова). Своевременное направление пациента в трансплантационный центр позволяет справиться с таким жизнеугрожающим состоянием, как фульминантная печеночная недостаточность.

В настоящем клиническом наблюдении показано, что родственная трансплантация печени является эффективным методом лечения и позволяет выполнить трансплантацию в кратчайшие сроки. Другим важным аспектом является правильный выбор фрагмента печени для трансплантации с учетом антропометрических параметров реципиента и минимизации рисков для донора. При надлежащей подготовке реципиента групповую несовместимость не следует рассматривать как противопоказание к трансплантации печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день трансплантация печени является единственным эффективным и радикальным методом лечения фульминантной печеночной недостаточности. Одним из важнейших аспектов успеха трансплантации является своевременное проведение операции. Таким образом, трансплантационный центр должен обладать отлаженной, логистически выстроенной системой, позволяющей в сжатые сроки обследовать и подготовить пациента, выявить возможные противопоказания к трансплантации и найти пути их преодоления, а также обеспечить безопасность прижизненного донора благодаря комплексному обследованию, исключению каких-либо противопоказаний к донорству и разумному подходу к выбору фрагмента печени для трансплантации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Trocello J-M, Broussolle E, Girardot-Tinant N, Pelosse M, Lachaux A, Lloyd C, Woimant F. Wilson's disease, 100 years later... *Rev. Neurol. (Paris)*. 2013; 169 (12): 936–943.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56 (3): 671–685.
3. Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J. Hepatol.* 2012; 4 (1): 5–10.
4. Weiss KH, Schäfer M, Gotthardt DN, Angerer A, Mogler C, Schirmacher P, Schemmer P et al. Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin. Transplant.* 2013; 27 (6): 914–922.
5. Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1315: 45–49.
6. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Merle U. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (11): 1711–1714.
7. Cabeza de Vaca VG, Bellido CB, Martínez JNA, Artacho GS, Gómez LMM, Díaz-Canedo JS, Ruiz FJP, Bravo MAG. Liver transplantation due to fulminant hepatic failure. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (7): 2076–2077.
8. Weiner J, Griesemer A, Island E, Lobritto S, Martinez M, Selvaggi G, Lefkowitz J et al. Longterm Outcomes of Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Preadolescent Children With Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transpl.* 2016; 22 (4): 485–494.
9. Hyun Sik Chung, Yu Jung Lee, Yun Sung Jo. Proposal for a New Predictive Model of Short-Term Mortality After Living Donor Liver Transplantation due to Acute Liver Failure. *Ann. Transplant.* 2017; 22: 101–107.
10. Moon D-B, Lee S-G, Kang W-H, Song G-W, Jung D-H, Park G-C, Cho H-D et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am. J. Transplant.* 2017; 20: 1–10.
11. Biolato M, Araneo C, Marrone G, Liguori A, Miele L, Poznani FR, Gasbarrini A, Grieco A. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 37–45.
12. Gautier SV, Akhaladze DG, Tsurulnikova OM, Shevchenko OP. ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Small Children: the Russian Experience. *Transplantation.* May 2016; 100 (5S): S202.
13. Gautier S, Poptsov V, Tsurulnikova O, Akhaladze D, Shevchenko O. 5 years experience of ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation. *Pediatric Transplantation. Special Issue: IPTA 8th Congress on Pediatric Transplantation. Vol. 19, Issue Supplement S1, May 2015:* 116.
14. Цирульникова ИЕ. Трансплантация печени детям от ABO-несовместимых доноров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2014. *Tsurulnikova IE. Transplantation of the liver to children from ABO-incompatible donors: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* 2014.
15. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsurulnikova OM. Transplantation of the liver. M.: MIA, 2008: 246.*

Статья поступила в редакцию 13.01.2017 г.  
The article was submitted to the journal on 13.01.2017