

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-34-40

## УРГЕНТНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОГО ДОНОРА ПАЦИЕНТКЕ С ИСХОДНО ВЫСОКИМ ТИТРОМ АНТИГРУППОВЫХ АНТИТЕЛ И ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Т.А. Джанбеков<sup>1</sup>, А.Р. Монахов<sup>1, 2</sup>, О.М. Цирульникова<sup>2, 1</sup>, Р.А. Латыпов<sup>1</sup>,  
Б.Л. Миронков<sup>1, 2</sup>, С.В. Готье<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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

Билиарная атрезия – врожденное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением с поражением в первую очередь внепеченочных желчных протоков, ведущим к развитию холестаза. В данном клиническом наблюдении показан опыт трансплантации левой доли печени ребенку, перенесшему осложненную портоэнтеростомию по Касаи в раннем возрасте. При выявлении показаний к трансплантации и отсутствии АВ0-совместимых доноров использование АВ0-несовместимых доноров может стать реальной, а иногда и единственной возможностью для спасения пациента. Эндоваскулярная эмболизация ветвей селезеночной артерии может стать «мостом» к АВ0-несовместимой трансплантации печени.

*Ключевые слова:* трансплантация печени от родственного донора, билиарная атрезия, АВ0-несовместимая трансплантация печени.

## LIVER TRANSPLANTATION FROM AB0-INCOMPATIBLE DONOR IN PATIENT WITH HIGH LEVEL OF AB0-ANTIBODIES AND PREVIOUS SURGERY

Т.А. Dzhanbekov<sup>1</sup>, А.Р. Monakhov<sup>1, 2</sup>, О.М. Tsiroulnikova<sup>2, 1</sup>, Р.А. Latypov<sup>1</sup>,  
Б.Л. Mironkov<sup>1, 2</sup>, С.В. Gautier<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical 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 (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Biliary atresia is a congenital disease characterized by a progressive course with the lesion of primarily extrahepatic bile ducts leading to the development of cholestasis. Treatment consists in performing an operative intervention such as, Kasai portoenterostomy, or liver transplantation. This clinical case shows the experience of left lobe living donor liver transplantation in child, who underwent complicated portoenterostomy in young years. In case of AB0-compatible donors is absence, the AB0-incompatible living donor can become useful opportunity for urgent recipient. Endovascular embolization of the branches of the splenic artery can become a «bridge» to AB0-incompatible liver transplantation.

*Key words:* living donor liver transplantation, biliary atresia, AB0-incompatible liver transplantation.

### ВВЕДЕНИЕ

Атрезия желчевыводящих путей – врожденное заболевание, характеризующееся прогрессиру-

ющим течением с поражением в первую очередь внепеченочных желчных протоков, ведущим к развитию холестаза, проявляющегося уже в первые не-

**Для корреспонденции:** Джанбеков Тимур Айдарбекович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (968) 653-50-21. E-mail: house-md@mail.ru

**For correspondence:** Dzanbekov Timur Aidarbekovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Tel. (968) 653-50-21. E-mail: house-md@mail.ru

дели жизни. На более поздних стадиях в процесс вовлекаются и внутрипеченочные желчные протоки. Данный тип атрезии встречается с частотой 1:8000–1:15000 и является наиболее распространенным показанием к трансплантации печени у детей [1].

Ввиду дефицита донорских органов родственная трансплантация печени давно зарекомендовала себя как эффективный метод помощи. На современном этапе развития трансплантологии стало возможным использование не только АВ0-идентичных, но и не совместимых по системе АВ0 доноров. При выявлении показаний к трансплантации и отсутствии АВ0-совместимых доноров использование АВ0-несовместимых доноров может стать реальной, а иногда и единственной возможностью для спасения пациента [2, 11].

### **Билиарная атрезия и портоэнтеростомия по Касаи**

Патогенез билиарной атрезии заключается в воспалительной облитерации внепеченочных желчных протоков с повреждением в конечном итоге гепатоцитов и развитием цирроза печени.

Этиология атрезии достоверно неизвестна. Развивается она на ранней стадии эмбриогенеза, какой-либо зависимости от применения медикаментов или прививок во время беременности не выявлено. В США встречается у 1 ребенка из 10–20 тысяч. Заболеваемость билиарной атрезией выше в Японии и Китае – 1 на 9600, по сравнению с Европой – 1 на 16 000 новорожденных детей [3]. Встречается чаще у девочек, чем у мальчиков. Обычны случаи, когда с атрезией рождается только один ребенок из нескольких в семье (и даже только один из близнецов).

Первым симптомом билиарной атрезии является появление желтухи, сопровождающейся повышением уровня прямого билирубина в сыворотке крови. Дифференциальный диагноз в этом случае довольно обширен и включает различные врожденные или приобретенные инфекции, аномалии, нарушения обмена веществ и воздействие токсичных веществ.

Для верификации диагноза может быть выполнена пункционная биопсия печени, обладающая 90% диагностической достоверностью. Картина, характерная для билиарной атрезии, включает разрастание желчных протоков в портальных трактах, застой желчи, присутствие воспалительного инфильтрата. Также наблюдается повреждение гепатоцитов и «гигантских клеток». Тем не менее результаты биопсии не патогномоничны для билиарной атрезии и иногда могут быть неспецифическими, особенно если она выполняется на ранних этапах заболевания.

ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография). При помощи ЭРХПГ возможно выявление отсутствия проходимости желчных

путей, однако ее проведение в детском возрасте сопряжено с техническими трудностями и необходимостью особого оборудования.

МР-холангиография является доступной альтернативой ЭРХПГ, которая обладает 90% специфичности и 82% точности в диагностике билиарной атрезии.

Для лечения билиарной атрезии во многих странах мира до сих пор используется гепатоportoэнтеростомия, разработанная в 1959 г. Kasai (Япония). В абсолютном большинстве случаев реконструктивные операции, подобные портоэнтеростомии по Касаи, являются неэффективными, и в конечном итоге пациенты подвергаются трансплантации печени. Благоприятный исход напрямую коррелирует с возрастом их выполнения, в случае проведения операции по Kasai в возрасте более 100 дней прогноз неблагоприятен. Оптимальным возрастом для проведения этой операции является 40–60 дней. Однако довольно часто она выполняется в более поздние сроки, тем самым не принося должного холекинетического эффекта и затрудняя последующий хирургический доступ в брюшную полость при трансплантации за счет выраженного спаечного процесса [4].

### **Трансплантация печени после выполнения портоэнтеростомии по Касаи**

Эффективность портоэнтеростомии по Касаи оценивается по восстановлению пассажа желчи и клиренсу желтухи. Если желтуха разрешилась в течение 3 месяцев после операции по Касаи, то 10-летняя выживаемость без трансплантации может составить 75–90%. Если желтуха после портоэнтеростомии сохраняется более 3 месяцев, то трехлетняя выживаемость без трансплантации составляет всего 20%, и таких детей следует рассматривать как кандидатов на выполнение трансплантации печени в ближайшее время [5]. Развитие рецидивирующих холангитов после операции по Касаи также влияет на результаты 1, 3 и 5-летней выживаемости по сравнению с детьми без холангита (92, 76 и 76% против 80, 51 и 23%, соответственно ( $p < 0,01$ )). Несколько крупных исследований показали, что у пациентов с предшествующей портоэнтеростомией существенно повышаются риски перфораций кишечника и желчных осложнений после трансплантации печени [6].

### **АВ0-несовместимая трансплантация печени**

Высокий титр группоспецифических антител у реципиента всегда является абсолютным противопоказанием к использованию АВ0-несовместимого донора. Однако достижения современной медицины позволяют добиться стойкого снижения группоспецифических антител на этапе предоперационной

подготовки и минимизировать риски острого гуморального отторжения. Для элиминации группоспецифических антител используются различные подходы, включающие экстракорпоральные методы, такие как плазмаферез и иммуноадсорбция, введение ретуксимаба и даже спленэктомия [7]. У детей, особенно первых месяцев жизни, с небольшим титром группоспецифических антител эффективным методом является трансфузия свежезамороженной плазмы АВ (IV) группы в течение нескольких недель. По данным мировой литературы, ближайшие и отдаленные результаты АВ0-несовместимой трансплантации печени у детей не уступают таковым при АВ0-идентичной трансплантации [8, 9]. Следует указать, что реципиенты, получившие трансплантат от АВ0-несовместимого донора, должны получать в послеоперационном периоде только свежезамороженную плазму АВ (IV) группы, которая не содержит группоспецифических антител. Для коррекции анемии используется обедненная лейкоцитами и тромбоцитами эритроцитарная взвесь, АВ0-идентичная группе крови реципиента [7, 8, 12].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Пациентка В., 11 лет, масса тела 34 кг, группа крови В (III) Rh (+), поступила для выполнения трансплантации печени в ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.*

*Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей физиологично, роды срочные, самостоятельные. Масса при рождении 3490 г, длина 53 см. В возрасте 2 месяцев диагностирован порок развития желчевыводящих протоков (билиарная атрезия). 14.09.2006 г. – выполнена лапаротомия портоспленостомия по Касаи, осложненная несостоятельностью межкишечного анастомоза. В 2009 г. диагностированы признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода I-й ст., нарастание размеров селезенки, цитопения), отмечались частые эпизоды носовых кровотечений. В апреле 2016 г. состоялось желудочно-кишечное кровотечение (рвота кровью, мелаена). В январе 2017 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова».*

*При обследовании выявлены клиничко-лабораторно-инструментальные признаки билиарного цирроза с развитием жизнеугрожающих осложнений. Наблюдалось прогрессирование цитолитического и холестатического синдромов, сохранялись значимые проявления синдрома портальной гипертензии (асцит, ВПВП 3-й ст., угроза кровотечения), гиперспленизма (тромбоцитопения  $23 \times 10^9$ , лейкопения  $2,1 \times 10^9$ , снижение синтетической функции печени).*

*В качестве потенциального родственного донора был обследован отец ребенка 37 лет с АВ (IV) группой крови. Ввиду тяжести состояния ребен-*

*ка рассматривались различные варианты донорства, в том числе и родственная несовместимость по АВ0 трансплантация печени от отца. Однако у реципиента был выявлен высокий титр группоспецифических антител: естественных 1:256, иммунных 1:8. Стандартные для подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации подходы – такие, как плазмаферез и инфузия ретуксимаба, – были противопоказаны в связи с выраженной тромбоцитопенией. Выполнение спленэктомии в условиях оперированной брюшной полости, заметно повышало хирургические риски и риск декомпенсации основного заболевания. Кроме того, дополнительное хирургическое вмешательство в предтрансплантационном периоде, с нашей точки зрения, было противопоказанным и нецелесообразным. В связи с этим было принято решение о проведении эндоваскулярной селективной эмболизации ветвей селезеночной артерии (рис. 1, 2) [13].*

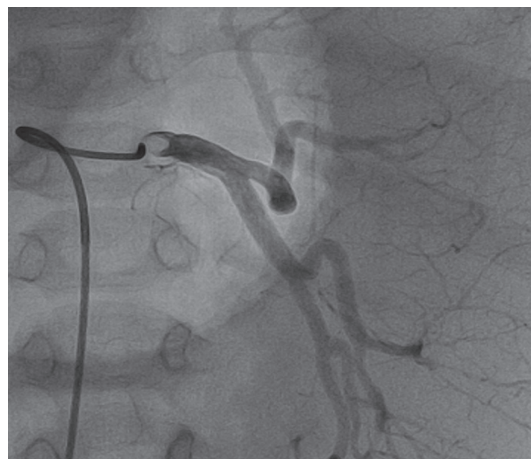


Рис. 1. Эндоваскулярное контрастирование селезеночной артерии

Fig. 1. Endovascular contrast of the splenic artery

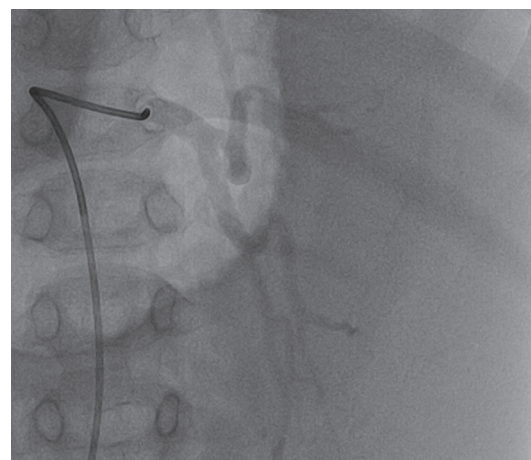


Рис. 2. Сосудистый рисунок после введения эмболизата

Fig. 2. Vascular pattern after embolization



В результате через одну неделю после эмболизации селезеночной артерии мы наблюдали регресс гиперспленизма и рост числа тромбоцитов до  $210 \times 10^9$ , снижение титра группоспецифических антител, естественных до 1:64 иммунных не выявлялось. На фоне роста числа тромбоцитов удалось провести три сеанса плазмафереза и полностью элиминировать группоспецифические антитела до отрицательных значений.

В ходе подготовки к операции у пациентки отмечалось нарастание клинических проявлений печечно-клеточной недостаточности, прогрессировала печеночная энцефалопатия и метаболические нарушения, в связи с чем в ночь на 23.03.2017 г. по жизненным показаниям было принято решение о проведении родственной трансплантации левой доли печени от не совместимого по группе крови отца.

### Хирургическое вмешательство

Операция донора: выполнена левосторонняя гемигепатэктомия в условиях сохраненного кровообращения по стандартной методике (рис. 3). Длительность операции у донора составила 164 мин. Объем кровопотери – 180 мл. Масса трансплантата составила 550 г.

Операция реципиента. Гепатэктомия у реципиента сопровождалась техническими сложностями ввиду выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Поперечно-ободочная кишка, петли тонкого кишечника и желудок были плотно адгезированы к печени, что потребовало длительного и массивного энтеролиза (рис. 4). Длительность гепатэктомии составила 300 мин. Объем кровопотери составил 800 мл. Имплантация левой доли печени была выполнена по стандартной методике [14]. Для билиарной реконструкции отключена новая петля тощей кишки по Ру с иссечением старой петли ввиду ее непригодности. Далее был наложен один билиодигестивный анастомоз «конец в бок» нитью PDS 5/0 (рис. 5).

После выполнения всех анастомозов для профилактики «синдрома обкрадывания» и предупреждения рисков инфицирования селезенки ввиду ранее выполненной эмболизации селезеночной артерии было принято решение о выполнении спленэктомии (рис. 6) [10, 13, 15].

### Послеоперационный период

Течение послеоперационного периода было крайне тяжелым. Спаечный процесс в брюшной полости и массивный энтеролиз спровоцировали образование множественных перфораций кишечника в различные сроки. На 7-е послеоперационные сутки была выполнена релапаротомия по поводу перфорации сигмовидной кишки, что потребовало выведения концевой сигмостомы. На 10-е сутки выполнена ре-

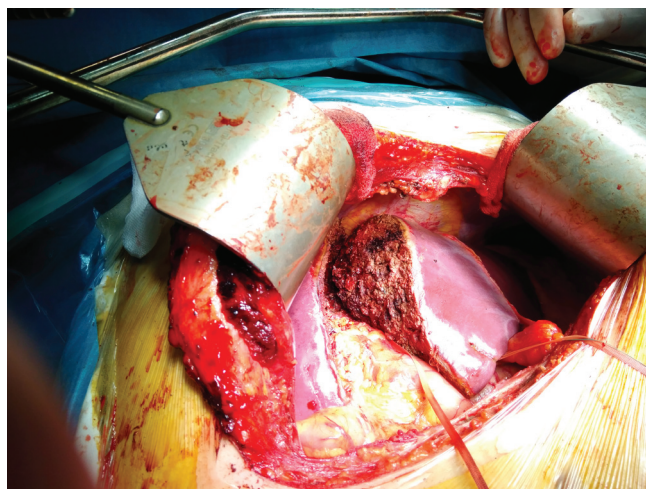


Рис. 3. Левосторонняя гемигепатэктомия

Fig. 3. Left hemihepatectomy



Рис. 4. Гепатэктомия у реципиента

Fig. 4. Recipient's hepatectomy

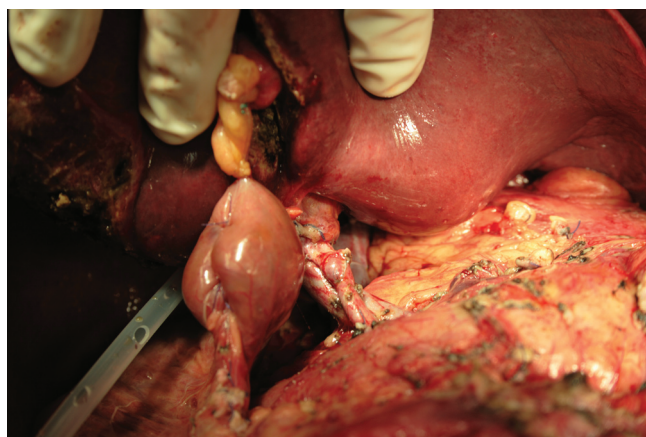


Рис. 5. Имплантация левой доли печени

Fig. 5. Implantation of the left lobe



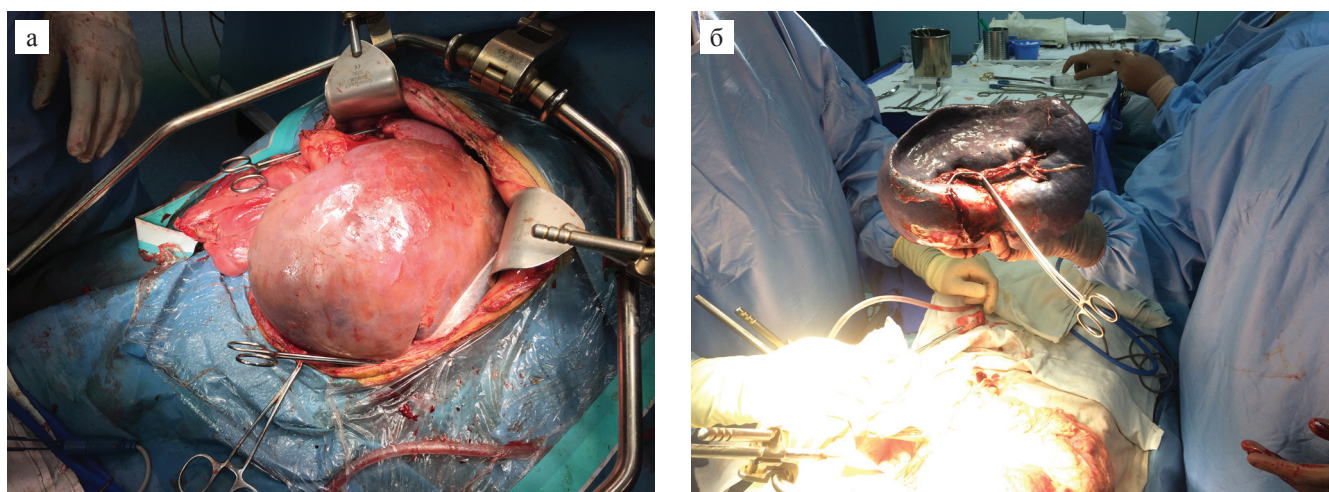


Рис. 6: а – мобилизация селезенки; б – спленэктомия

Fig. 6: a – mobilization of the spleen; б – splenectomy

релапаротомия по поводу образования перфоративного отверстия в подвздошной кишке на расстоянии около 30 см от илеоцекального угла, сформирована подвесная илеостома по Витцелю. На 12-е послеоперационные сутки в связи с подозрением на очередную перфорацию полого органа выполнена повторная релапаротомия. При ревизии брюшной полости обнаружено перфоративное отверстие, произведено ушивание в средней трети поперечно-ободочной кишки, сформирована колостома по Витцелю. Инт-

раоперационно было принято решение о закрытии брюшной полости путем наложения «вакуум-ассистированной лапаростомы» (рис. 7).

Последующие две недели было произведено несколько плановых санаций брюшной полости. На 26-е сутки закрыта сигмостома с восстановлением естественного пассажа кишечника и на 50-е сутки после трансплантации была ликвидирована вакуумная лапаростома с полным ушиванием послеоперационной раны (рис. 8).

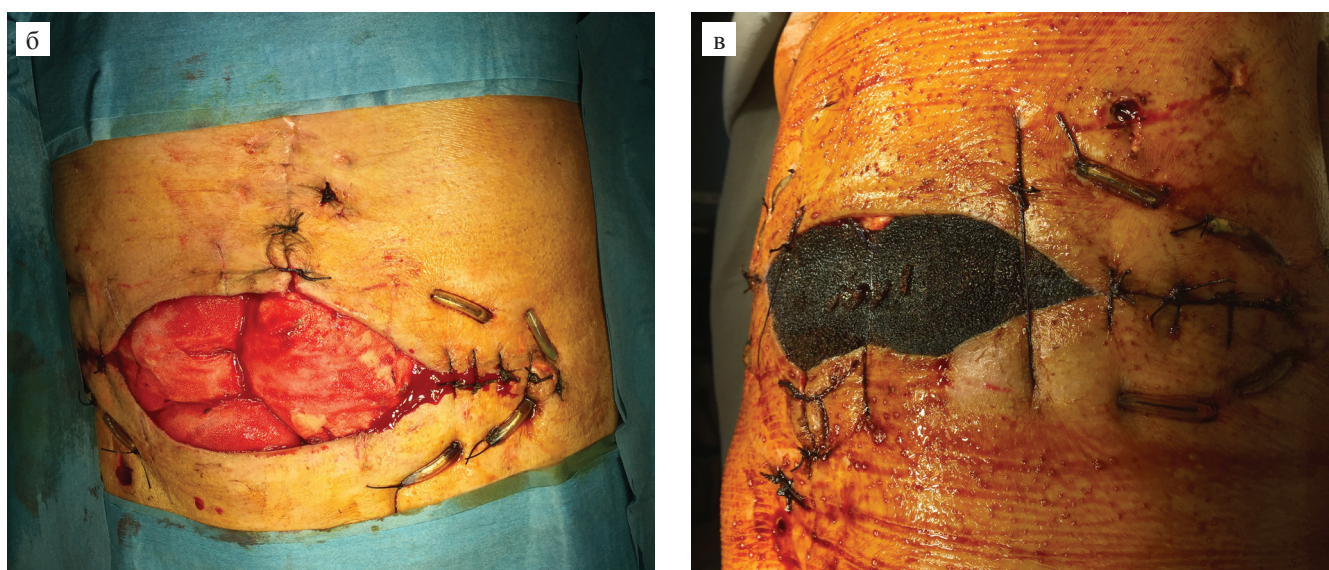


Рис. 7. Вакуум-ассистированное лапаростомирование: а – набор для лапаростомы; б, в – этапы наложения лапаростомы

Fig. 7. Vacuum-assisted laparostome: a – set for laparostome; б, в – stages of laparostome application



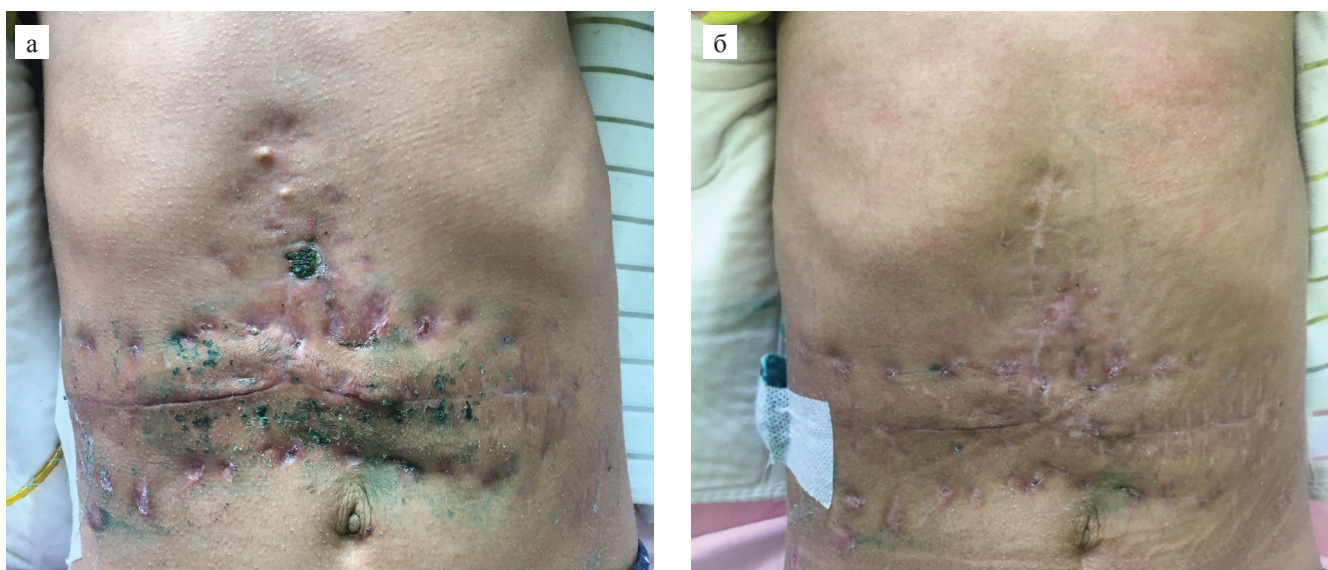


Рис. 8. Окончательный вид брюшной стенки после закрытия лапаростомы: а – на десятые сутки; б – на пятнадцатые сутки

Fig. 8. The final view of the abdominal wall after laparostome closure: а – on the tenth day; б – on the fifteenth day

## Иммуносупрессивная терапия

Индукционная терапия проводилась препаратом базиликсимаб в дозе 20 мг интраоперационно и на четвертые сутки после трансплантации. При реперфузии трансплантата вводился метилпреднизолон в дозе 340 мг с последующим ее снижением до 6 мг/сут. На четвертые сутки после трансплантации назначен такролимус (3 мг/сут) с последующим титрованием дозы под контролем сывороточной концентрации. После ликвидации сигмостомы и нормализации клеточного состава крови назначена микофеноловая кислота в дозе 720 мг/сут.

По данным УЗИ на 59-е послеоперационные сутки: паренхима печени однородная, эхогенность нормальная. Желчные протоки не расширены. Кровотоки трансплантата удовлетворительные. Лабораторные данные в пределах нормальных значений. Концентрация такролимуса в сыворотке 6,8 нг/мл. На 65-е послеоперационные сутки пациентка выписана из стационара с удовлетворительной функцией трансплантата под амбулаторное наблюдение.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Билиарная атрезия по-прежнему остается одной из самых распространенных нозологий, приводящих к трансплантации печени, в педиатрической практике. Своевременная диагностика и оказание качественной медицинской помощи позволяет не только улучшить прогноз, но и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений. В данном клиническом наблюдении показано, что родствен-

ная трансплантация печени является высокоэффективным методом лечения и в условиях дефицита органов от посмертных доноров остается единственной альтернативой. Другим не менее важным моментом является выбор правильной тактики при подготовке реципиента к АВ0-несовместимой трансплантации печени в целях минимизации развития возможных осложнений. Мы также хотели показать, что несовместимость донора и реципиента по АВ0 не является абсолютным противопоказанием к трансплантации печени и при должном уровне подготовки реципиента может заметно увеличить пул доноров. Предшествующие трансплантации, оперативные вмешательства, такие как портоэнтеростомия по Касаи и др., существенно повышают риски развития хирургических осложнений как во время трансплантации, так и в посттрансплантационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация печени остается единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний печени. Важнейшим фактором успеха трансплантации является своевременное выполнение оперативного вмешательства. Таким образом, клиники, оказывающие трансплантологическую помощь, должны обладать высококвалифицированными кадрами, отлаженной системой координации, позволяющей в короткие сроки обследовать и подготовить пациента к оперативному лечению, выявлять любые риски и возможные противопоказания к трансплантации, а также внедрять эффективные пути их решения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Safwan M, Ramachandran P, Reddy MS, Shanmugam N, Rela M. Living donor liver transplantation for biliary atresia – An Indian experience. *Pediatr Transplant*. 2016; 00: 1–6. DOI: 10.1111/ptr.12749.
2. Gautier SV, Akhaladze DG, Tsurulnikova OM, Shevchenko OP. AB0-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Small Children: the Russian Experience Transplantation. May 2016; 100 (5S): S202.
3. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000; 355: 25–29.
4. Jung E, Park WH, Choi SO. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy. *J. Korean. Surg. Soc.* 2011; 81: 271–275.
5. Kashara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S. Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: An analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am. J. Transplant*. 2013; 13: 1830–1839.
6. Shikha S Sundaram, Cara L Mack, Amy G Feldman, Ronald J Sokol. Biliary Atresia: Indications and Timing of Liver Transplantation and Optimization of Pre-Transplant Care. September 2016; doi: 10.1002/lt.24640.
7. Beimler J, Zeier M. AB0-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007; 22 (1): 25–27.
8. Choi N-K. First experience of AB0 liver transplantation in local transplant center using plasma exchange and anti-CD20 monoclonal antibody. *Liver Transplantation*. June 2014; 20; 6 (Suppl. 1): S263.
9. Dick AAS, Hansen KC, Hsu EK et al. AB0 incompatible pediatric liver transplantation: a 15 year center review and assessment of the impact of desensitization strategies. *Pediatric Transplantation*. August 2013; 17 (Issue Suppl. s1): 49.
10. Grieser C, Denecke T, Steffen IG et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur. Radiol*. 2010 Jan; 20 (1): 108–117.
11. Цирульникова ИЕ. Трансплантация печени детям от АВ0-несовместимых доноров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2014. Tsurulnikova IE. Transplantatsiya pecheni detyam ot AB0-nesovmestimyh donorov: Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. 2014.
12. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Аммосов АА и др. Опыт АВ0-несовместимых трансплантаций печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 2: 21–28. Gautier SV, Tsurulnikova OM, Ammosov AA i dr. Opyt AB0-nesovmestimyh transplantacij pecheni. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; 2: 21–28.
13. Руткин ИО, Таразов ПГ, Гранов ДА и др. Возможности эмболизации селезеночной артерии в лечении «синдрома обкрадывания» после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2010; 1: 26–29. Rutkin IO, Tarazov PG, Granov DA i dr. Vozmozhnosti jembolizacii selezenochnoj arterii v lechenii «sindroma obkradyvaniya» posle ortotopicheskoy transplantacii pecheni. *Transplantologija*. 2010; 1: 26–29.
14. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА, 2008: 246. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsurulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. М.: MIA, 2008: 246.
15. Донов ЛВ, Андрейцева ОИ, Журавель СВ, Чжао АВ. Значение комплексного УЗИ в диагностике недостаточности кровоснабжения печеночного трансплантата. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 3: 13. Donova LV, Andrejceva OI, Zhuravel' SV, Chzhao AV. Znachenie kompleksnogo UZI v diagnostike nedostochnosti krovosnabzhenija pechenochnogo transplantata. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2009; 3: 13.

Статья поступила в редакцию 12.09.2017 г.  
The article was submitted to the journal on 12.09.2017