

ПРИМЕНЕНИЕ ПОКРЫТОГО НИТИНОВОГО САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ СТЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНАСТОМОТИЧЕСКИХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУР ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.^{1, 4}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик) ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

³ Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель: представить первый опыт применения самораскрывающихся стентов, проанализировать эффективность и безопасность при лечении анастомотических стриктур после трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проанализирован опыт 136 трансплантаций печени, выполненных с 2004-го по 2012 год. Для коррекции анастомотических стриктур нами применялся исключительно покрытый нитиновый самораскрывающийся стент. Попытка стентирования предпринята у 7 пациентов. **Результаты.** У 131 реципиента печеночного трансплантата частота билиарных стриктур составила 5,3%. 5 пациентам удалось выполнить коррекцию ретроградным или антеградным способом. **Заключение.** Наш первый опыт демонстрирует эффективность и безопасность использованных методик в сроки до 24 мес. Требуется анализ более отдаленных результатов.

Ключевые слова: осложнения трансплантации печени, билиарная стриктура, стентирование желчных путей.

USE OF COVERED SELF-EXPANDABLE NITINOL STENT FOR ANASTOMOTIC BILIARY STRUCTURE MANAGEMENT AFTER LIVER TRANSPLANTATION: THE FIRST EXPERIENCE

Kornilov M.N.¹, Gvozdk V.V.², Lotov A.N.³, Moysyuk Y.G.^{1, 4}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdk) Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

³ Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this study focuses on the first experience with self-expandable stents, analysis of its efficacy and safety in the treatment of anastomotic strictures after liver transplantation. **Materials and methods.** There're 136 liver transplantations performed from 2004 till 2012. To correct anastomotic strictures we've used only the self-expandable coated nitinol stent. We performed stenting in 7 recipient. **Result.** In 131 liver transplant recipi-

ents incidence of biliary strictures has been 5.3%. All of 5 patients have been managed by retrograde or antegrade way. **Conclusion.** Our first experience demonstrate efficacy and safety of the used tecniques up to 24 months. The analysis of more long-term results is required.

Key words: complications of liver transplantation, biliary stricture, stenting of biliary tract.

ВВЕДЕНИЕ

Билиарные осложнения являются наиболее частыми после трансплантации печени. Имеющиеся данные показывают, что частота этой патологии составляет от 8 до 35% [1, 2]. Число осложнений, безусловно, зависит от вида трансплантации печени и выше при родственной трансплантации (РОТП) по сравнению с ортотопической трансплантацией печени от трупного донора (ОТП) [3, 4]. Билиарные осложнения включают: стриктуры желчных путей, желчный затек, сладж и дисфункцию сфинктера Одди [4]. Самым распространенным осложнением является стриктура желчного анастомоза, на втором месте – желчный затек, хотя нередко встречаются их комбинации [5].

В зависимости от типа билиарной реконструкции (холедохоеюностомия или холедохохоледохостомия) операцией выбора при лечении анастомотических и неанастомотических стриктур является либо чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ), либо эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). ЭРХПГ в настоящее время считается «золотым стандартом» в лечении больных с холедохохоледохостомией, поскольку она позволяет трансформировать процедуру из диагностической в лечебную [5]. Ряд исследований продемонстрировали, что успех эндоскопического лечения составляет от 70 до 80% в случаях ОТП и около 60% в случае РОТП [6–9]. Однако лечебная тактика остается дискутабельной.

Thuluvath и соавторы [11] показали, что при лечении стриктур, развившихся в течение первого года после трансплантации, может быть получен очень хороший результат одной или двумя процедурами баллонной дилатации и стентированием холедоха (при смене пластикового стента каждые 2–3 месяца). Поздние стриктуры (появляются после 12 месяцев) требуют долгосрочного стентирования, однако и в данном случае наблюдается приемлемый показатель положительного результата (около 70%). Другие работы демонстрируют аналогичный уровень успешно выполненных коррекций стриктур для ОТП, но более низкий для РОТП [5, 7, 9, 10]. Если не удастся эндоскопический вариант лечения, операцией выбора становится холедохоеюностомия.

Вместе с тем у пациентов с успешно скорректированной стриктурой сохраняется риск рецидива. В исследовании Alazmi и соавт. [6] показано, что частота холестаза с признаками билиарной стриктуры, по данным ЭРХПГ, после первоначальной успешной эндоскопической коррекции составила около 18%.

Недавно Kahaleh и соавторы [12] опубликовали исследование о большой когорте пациентов с доброкачественными стриктурами общего желчного протока, в том числе стриктуры после трансплантации печени, которым выполнена ЭРХПГ с установкой покрытого металлического стента. Такой

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. отделением – д. м. н., проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Гвоздик Владимир Витальевич* – к. м. н., зав. эндоскопическим отделением ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация. *Лотов Алексей Николаевич* – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. отделением – к. м. н. К.Н. Луцкы) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки ФНЦТИО, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. кафедрой – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел.: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

Kornilov Maxim Nikolaevich – cand. of med. sci., Surgeon, Department of Clinical Transplantation (Head – prof. Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Gvozdk Vladimir Vitalyevich* – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation. *Lotov Alexey Nikolaevich* – doct. of med. sci., Principal Research fellow Acute Surgical Diseases of Liver and Pancreas Division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sch. Khubutiya), Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier).

For correspondence: Kornilov Maxim Nikolaevich. Adress: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190 35 62. E-mail: livertranspl@mail.ru

подход представляется перспективным, но имеет некоторые ограничения, а именно риск повреждения стенки желчного протока за счет избыточного давления (что приводит к возможной ишемии и гиперпластической реакции), риск миграции стента и перфорации 12-перстной кишки.

Нашей целью стал анализ эффективности и безопасности использования полностью покрытых самораскрывающихся нитиноловых стентов в лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2004 года по ноябрь 2012 года в клинике Института выполнено 136 ОТП 131 реципиенту. Средний возраст составил $42,8 \pm 11,3$ года (максимальный – 71 год, минимальный – 11 лет). Среди реципиентов 5 – в возрасте до 18 лет, возраст 7 превышал 60 лет на момент трансплантации. Результаты проанализированы по состоянию на 31 марта 2013 г. Среднее время наблюдения составило $44,6 \pm 3,4$ мес. (минимум – 6, максимум – 99 мес.). Показания к трансплантации печени представлены в табл. 1.

Преимущественным вариантом билиарной реконструкции явилась холедохохоледохостомия без дренирования (70,6% – 96 наблюдений). Холедохохоледохостомия с различными вариантами дренирования желчных путей выполнялась в 20 случаях

(14,7%). Холедохоеюностомия применена у 20 реципиентов, что составило 14,7%.

У 7 из 131 реципиента печеночного трансплантата сформировались билиарные стриктуры в различные сроки, что составило частоту 5,3%. У 2 больных наблюдали множественные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков (ишемическая холангиопатия). В 1 из этих наблюдений после попытки эндоскопической дилатации развился острый холангит, приведший к смерти реципиента, в другом наблюдении выполнена успешная ретрансплантация печени. Таким образом, у 5 больных имели место манифестные анастомотические билиарные стриктуры.

В анализируемую группу включены 5 пациентов с анастомотическими стриктурами, из них 4 мужчин и 1 женщина. Средний возраст составил 48 лет (межквартильный интервал 36–52). Характеристика реципиентов представлена в табл. 2.

Медиана времени после трансплантации печени на момент диагностики стриктуры составила 9 месяцев (от 30 дней до 12 месяцев).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ЛЕЧЕБНЫЙ ПРОТОКОЛ

Для предварительной оценки состояния билиарного дерева и подбора размера стента предварительно выполнялась МР-холангиография (рис. 1). Все процедуры были выполнены под общей анестезией пропофолом без интубации дыхательных путей. Перед выполнением манипуляции, а также в течение 3 суток после назначалась профилактическая антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения. ЭРХПГ выполнялась стандартным дуоденоскопом. После селективной катетериза-

Таблица 1

Показания к трансплантации печени

Патология	Количество (n = 136)
Цирроз печени вирусной этиологии	46
Первичный билиарный цирроз	24
Первичный склерозирующий холангит	8
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	13
Алкогольный цирроз печени	14
Гепатоцеллюлярная карцинома	9
Нейроэндокринная опухоль	1
Поликистоз печени	1
Синдром Бадда–Киари	4
Ретрансплантация печени	7
Другое	9

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от типа билиарной реконструкции

N больного	Тип операции	Вариант билиарной реконструкции
1, 2, 3, 4	ОТП	Холедохохоледохостомия, конец в конец
5	ОТП	Холедохоеюностомия



Рис. 1. МР-холангиография. Определение размера стента



Рис. 2. Позиционирование стента

ции желчных путей производилась окончательная оценка локализации и протяженности стриктуры. Обязательным считали выполнение папиллосфинктеротомии перед проведением стентирования, что предотвращает окклюзию Вирсунгова протока и снижает вероятность послеоперационного панкреатита. Для стентирования желчных путей нами применялся нитиноловый самораскрывающийся стент Hanarostent Biliary (M.I. Tech Co., Ltd). Все металлические стенты были диаметром 1 см и от 6 до 8 см длиной, размер и длина стента рассчитывались предварительно на основании МР-холангиографии. После проведения проводника за стриктуру стент позиционировался на 1–1,5 см ниже конfluence проксимально (рис. 2), а дистальный конец выступал в просвет двенадцатиперстной кишки, по крайней мере, на 5–10 мм (рис. 3).

После выполнения стентирования пациенты наблюдались по принятому в клинике протоколу: производилась оценка клинического состояния больного, функциональных проб печени, рутинно выполнялось УЗИ брюшной полости по показаниям МР-холангиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндоскопическая установка стента оказалась успешной с первой попытки у 3 из 4 пациентов (75%).

Таблица 3

Отдаленные результаты и осложнения стентирования

№ больного	Срок наблюдения, мес.	Осложнения
1	20	Холангит
2	14	Нет
3 (антеградная установка)	14	Холангит
4	6	Нет
5 (антеградная установка)	24	Нет



Рис. 3. Дистальный конец стента в просвете 12-перстной кишки

В 2 наблюдениях произведена успешная антеградная установка стента. Расположение стента после постановки представлено на рис. 4. Таким образом, стенты удалось установить всем 5 пациентам (рис. 5).

Во всех случаях после успешной установки стента наблюдали полную нормализацию клинико-лабораторных показателей в течение первых 7 суток. Отдаленные результаты и осложнения представлены в табл. 3. Следует отметить, что наблюдавшиеся 2 случая холангита не носили тяжелого характера



Рис. 4. Расположение стента после установки (спиральная компьютерная томография)



Рис. 5. Диагностическая и лечебная тактика

и после проведенной антибактериальной терапии купированы.

В одном наблюдении при сроке 14 месяцев после стентирования выполнено удаление стента без существенных технических трудностей (рис. 6) в связи с рецидивом холангита. После удаления стента эпизод лихорадки купирован на фоне проведенной антибактериальной терапии.



Рис. 6. Удаленный самораскрывающийся стент

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Стенозирование желчных путей может привести к серьезным клиническим проблемам, вплоть до тяжелой инфекции билиарного дерева, сепсиса и формирования вторичного билиарного цирроза трансплантата [2].

Во многих исследованиях, посвященных лечению желчных стриктур как у пациентов после трансплантации печени, так и в случае иных стриктур, долгое время предпочтение отдавалось ЭРХПГ с установкой пластикового стента. Однако широко известны и существенные недостатки такого подхода.

Пластиковые стенты, используемые в настоящее время, имеют высокий риск окклюзии. Основным фактором, ограничивающим проходимость пластиковых стентов, является формирование бактериальных биопленок, что приводит к отложению солей желчных кислот и образованию камней, связанных со стентом [13]. Для продления срока проходимости пластиковых стентов были предложены как измененная форма стента, так и применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, аспирина или антибиотиков [13], однако все эти методы мало влияли на проходимость в естественных условиях. Все вышеуказанное обуславливает ограниченный срок проходимости стента и становится причиной окклюзии в пределах от 3 до 6 месяцев, что требует смены стента в указанные сроки [12] и, естественно, повышает риск инфекционных осложнений, особенно у иммунокомпрометированных больных после трансплантации печени. Попытки увеличить срок функционирования стента привели к внедрению металлических сетчатых конструкций, что уве-

личивает вероятность проходимости, но имеет несколько недостатков, в том числе врастание ткани вследствие реактивной гиперплазии [15, 16]. Поэтому непокрытые самораскрывающиеся стенты длительное время не рекомендовались для лечения желчных стриктур. В попытке улучшить результаты были внедрены покрытия для металлических стентов [3] с хорошими непосредственными результатами. Улучшенная проходимость и продленное функционирование по сравнению с непокрытыми стентами [15] в сочетании с теоретической возможностью удаления стентов побудило нас к использованию данной методики в нашем центре. Trentino и соавторы [18] описали размещение частично покрытого металлического стента и его удаление через 6 месяцев у пациентов со стриктурой анатомоза после трансплантации печени. Недавними исследованиями показана принципиальная возможность [19] чрескожной антеградной установки покрытого металлического стента. Kahaleh и соавторы [12] сообщили о результатах коррекции стриктуры с использованием покрытого металлического стента в серии из 65 пациентов. Число успешных процедур составило 59 (90%). В нашей небольшой серии наблюдений отмечено 80% успешных первичных процедур. В итоге у всех 5 пациентов с анатомическими стриктурами удалось выполнить намеченную программу с хорошим непосредственным результатом. В серии Kahaleh [12] ранние осложнения возникли у 6 пациентов (8%), половина из которых была связана со стентом. Поздние осложнения наблюдали у 11 пациентов (14%), 8 из которых (73%) были связаны со стентом. У 11 – дистальная миграция стента. В нашей серии наблюдений, как уже указывалось, мы наблюдали лишь 2 случая холангита, которые не носили серьезного характера и были купированы антибактериальной терапией. Таким образом, использование покрытых нитиновых стентов представляется перспективным по следующим соображениям:

- относительная простота установки;
- уверенное обеспечение каркасной функции;
- длительное отсутствие необходимости смены стента;
- «профилактика» ретроградного инфицирования при частой смене стента.

Предварительные результаты нашего исследования показывают эффективность и безопасность применения покрытого самораскрывающегося металлического стента у пациентов со стриктурой билиобилиарного и билиодегестивного анатомоза после трансплантации печени. Наши результаты ограничены достаточно небольшим временем наблюдения, требуют изучения вопросы возможности замены стента, развития рецидивов после его удаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени // Трансплантология. 2009; 2: 44–50.
Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Transplantologija. 2009; 2: 44–50
2. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 4: 11–16.
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2012; 4: 11–16.
3. Hu B., Gao D.J., Yu F.H., Wang T.T., Pan Y.M., Yang X.M. Endoscopic stenting for posttransplant biliary stricture: usefulness of a novel removable covered metal stent // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Sep; 18 (5): 640–645.
4. Buck D.G., Zajko A.B. Biliary complications after orthotopic liver transplantation // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2008; 11: 11.
5. Tarantino I., Traina M. Fully covered stents in biliary stenosis after orthotopic liver transplantation // Endoscopy. 2012; 44 (3): 246–250.
6. Alazmi W.M., Fogel E.L., Watkins J.L. Recurrence of anastomotic biliary stricture in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplant // Endoscopy. 2006; 38: 571.
7. Mahajan A., Ho H., Saber B. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation // Gastrointest Endosc. 2009; 70: 303.
8. Traina M., Tarantino I., Barresi L. Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study // Liver Transpl. 2009; 15: 1493.
9. Wang A.Y., Ellen K., Berg C.L. Fully covered self-expandable metallic stents in the management of complex biliary leaks: preliminary data – a case series // Endoscopy. 2009; 41: 781.
10. Bentabak K. Adult-to-adult living related liver transplantation: preliminary results of the Hepatic Transplantation Group in Algiers // Transplant. Proc. 2005; 37: 2873–2874.
11. Thulavath P.J., Atassi T., Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation // Liver Int. 2003; 23: 156–162.
12. Kahaleh M., Behm B., Clarke B.W., Brock A., Shami V.M., De La Rue S.A. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? // Gastrointest Endosc. 2008; 67: 446–454.
13. Holt A.P., Thorburn D., Mirza D., Gunson B., Wong T., Haydon J. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation // Transplantation. 2007; 84: 857–863.
14. Dumonceau J.M., Deviere J., Delhaye M., Baize M., Cremer M. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. Gastrointest Endosc. 1998; 47: 8–1736.
15. Isayama H., Komatsu Y., Tsujino T., Sasahira N., Hirano K., Toda N. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004; 53: 729–734.
16. Shim C.S., Lee Y.H., Cho Y.D., Bong H.K., Kim J.O., Cho J.Y. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction // Endoscopy. 1998; 30: 345–350.
17. Thurnher S.A., Lammer J., Thurnher M.M., Winkelbauer F., Graf O., Wildling R. Covered self-expanding transhepatic biliary stents: clinical pilot study. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1996; 19: 10–14.
18. Trentino P., Falasco G., d’Orta C., Coda S. Endoscopic removal of a metallic biliary stent: case report. Gastrointest Endosc. 2004; 59: 321–323.
19. Kuo M.D., Lopresti D.C., Gover D.D., Hall L.D., Ferrara S.L. Intentional retrieval of Viabil stent-grafts from the biliary system // J. Vasc. Interv. Radiol. 2006; 17: 389–397.