

Трансплантация левой латеральной секции печени от живого родственного донора в Украине

О.Г. Котенко, Д.А. Федоров, А.А. Коршак, И.Й. Петрище
Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины, Киев

Контакты: Олег Геннадиевич Котенко kog1999@gmail.com

Освещены современные подходы к трансплантации печени у детей. Приведены данные о потребности в выполнении трансплантации печени, определены показания к ее осуществлению, рассмотрены основные методы пересадки печени от живого родственного донора, вопросы иммуносупрессии, а также правовые и деонтологические проблемы. Приведены результаты 31 трансплантации левой латеральной секции печени от живого родственного донора, выполненных на базе Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова АМН Украины.

Ключевые слова: трансплантация печени, цирроз печени, печеночная недостаточность, билиарная атрезия

Transplantation of the left lateral section of the liver from a living-related donor in Ukraine

O.G. Kotenko, D.A. Fedorov, A.A. Korshak, I.J. Petrishche
A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

The paper describes current approaches to liver transplantation in children. It gives data on needs for liver transplantation, defines indications for its use, and considers main methods for grafting the liver from a living-related donor, the issues of immunosuppression, and legal and deontological problems. It also presents the results of 31 transplantations of the left lateral section of the liver from a living-related donor, which have been done at the A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Key words: liver transplantation, hepatic cirrhosis, hepatic failure, biliary atresia

Введение

Одной из актуальных проблем современной гепатологии является лечение врожденных и диффузных заболеваний печени у детей, сопровождающихся печеночной недостаточностью. Трансплантация печени на сегодня единственный радикальный способ лечения этих болезней. Показанием к трансплантации печени служит наличие терминальной стадии заболевания печени (ТСЗП) независимо от этиологии. К признакам ТСЗП относят гипербилирубинемия, коагулопатию, энцефалопатию, синдром портальной гипертензии, асцит [1].

У пациентов грудного и раннего детского возраста выделяют 4 группы заболеваний, которые приводят к развитию ТСЗП. К ним относятся врожденные пороки развития — холестатические заболевания печени, метаболические заболевания с поражением печени, опухоли печени, а также острая печеночная недостаточность различной этиологии [2–5].

Трансплантация печени у детей грудного и младшего детского возраста имеет ряд особенностей в сравнении с трансплантацией у взрослых. Возможности использования трупных органов от доноров детского возраста весьма ограничены, а в некоторых странах детское донорство запрещено. Это приводит к необходимости использования части печени взрослого донора. В связи с тем, что масса тела паци-

ентов с ТСЗП до 3 лет, как правило, не превышает 15 кг, наиболее подходящим по массе и размерам считается трансплантат левой латеральной секции печени (ЛЛСП) взрослого. Преимущество трансплантации ЛЛСП от живого донора состоит в сокращении срока пребывания реципиента в «Листе ожидания» (ЛО), возможности тщательного обследования донора и исключения возможности передачи опасных инфекций, предоперационном изучении функционально-анатомического состояния печени, вследствие чего нивелируется возможность забора некачественной печени, сокращении холодовой ишемии, и, как правило, молодой возраст донора.

Сложность трансплантации ЛЛСП заключается в наличии множества вариантов строения сосудистого русла донора, таких как раздельное впадение печеночных вен сегментов 2, 3 печени, короткий ствол левой печеночной вены [3, 5–7]. Разница в диаметре воротной вены реципиента и донора составляет около 1,5–2 раз. В связи с этим применяются различные способы сосудистой пластики у детей-реципиентов ЛЛСП.

Цель исследования — изучение ранних и отдаленных результатов трансплантации ЛЛСП от живого родственного донора на примере 31 пересадки печени, выполненной 30 пациентам, выявление причин развития послеоперационных осложнений и закономерностей течения послеоперационного периода.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 30 пациентов в возрасте 6–36 мес, которым выполнены 31 трансплантация ЛЛСП от живого родственного донора за период с 2004 по 2010 г. Средний возраст реципиентов составил $15,4 \pm 12,5$ мес. Из 29 реципиентов 14 было мужского пола, 16 — женского. Средний вес реципиентов составил $8189,3 \pm 2611,0$ г. В 26 случаях показанием к трансплантации печени послужила билиарная атрезия, в остальных 4 — криптогенный цирроз печени, синдром Алажиля, гепатобластома и эндотелиома печени. Операция Касаи была в анамнезе у 18 пациентов. Все пациенты на момент постановки в ЛО относились к классам В и С по шкале Чайлд–Пью.

Согласно законодательству Украины в качестве доноров использовали близких родственников реципиента (имеющих документальное подтверждение родственной связи), выразивших добровольное желание быть донорами части печени и не имеющих медицинских противопоказаний. Распределение среди доноров по степени родства с реципиентом представлено в табл. 1.

Масса тела доноров в среднем составила $64,4 \pm 10,9$ кг, при этом средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся $22,5 \pm 3,6$. Избыточную массу тела имели 6 доноров, 1 пациентка-донор страдала ожирением (ИМТ = 32). Ни один донор не имел признаков выраженного стеатоза печени (> 30%) и сочетанной хронической патологии других органов.

Для определения возможности выполнения трансплантации печени потенциальным донору и реципиенту проводили следующие тесты:

- 1) Лабораторные исследования крови (биохимический и общий анализы).
- 2) Определение группы крови донора и реципиента, тесты на индивидуальную совместимость — HLA-типирование, cross-matching-тест.
- 3) Инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, доплер-УЗИ сосудов портальной системы, эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ), фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, спиральная компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной

клетки с внутривенным контрастированием, а при необходимости ангиография.

4) Бактериологические посевы (носоглотка, моча, кал, кровь).

5) Вирусологические исследования (маркеры вирусных гепатитов В, С и серологические маркеры TORCH-инфекции).

6) Онкомаркеры (для реципиентов с онкопатологией).

7) Консультации смежных специалистов (кардиолог, лор, уролог, невропатолог, стоматолог).

Если в ходе обследования у потенциального донора выявляли то или иное противопоказание к выполнению резекции печени, то ему отказывали в операции и обследовали другого члена семьи.

Наиболее частыми из выявленных нами противопоказаний к донированию явились: избыточная масса тела, нарушение функции печени, несовместимость по группе крови, наличие инфекций, передающихся трансмиссивным путем, наличие хронических воспалительных процессов в органах брюшной полости, желудочно-кишечного тракта, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Особое внимание уделяли прецизионному анатомическому исследованию сосудов печени потенциального донора с помощью спиральной КТ с внутривенным контрастированием. Типы строения печеночных вен реципиента различали согласно классификации S. Nakamura и T. Tsuzuki. Исходя из этих данных, а также из особенностей сосудистой анатомии реципиента составляли план операции с использованием того или иного метода сосудистой реконструкции.

При успешном завершении обследования пару донор-реципиент включали в ЛО трансплантации печени.

Результаты

Оперативное вмешательство донору и реципиенту проводили последовательно, двумя хирургическими бригадами. Донорскую операцию начинали с разделения паренхимы печени вдоль границ сегментов 2, 3 и сегментов 4, 1. Выделяли левые печеночную вену, печеночную артерию, долевого желчный проток, воротную вену. В ходе выделения последней пересекали портальные притоки сегмента 4 печени, в результате чего у части доноров было отмечено потемнение его паренхимы, связанное с ишемией, что, однако, не повлияло на течение послеоперационного периода. С целью максимального сокращения периода холодной ишемии сохраняли кровоток в трансплантате до завершения гепатэктомии у реципиента.

Гепатэктомию у реципиента проводили без использования временного вено-венозного шунта. Определенную сложность представляло выделение портальных структур у детей, перенесших операцию

Таблица 1. Степень родства донора по отношению к реципиенту

Степень родства донора	Число доноров	
	Абс.	%
Мать	14	45,2
Отец	9	29,0
Бабушка	4	12,9
Дядя	2	6,5
Тетя	1	3,2
Дед	1	3,2

Касаи. Также у детей с циррозом печени часто встречались фиброз и стеноз воротной и нижней полой вен, что привело к необходимости использования особых способов сосудистой реконструкции.

После гепатэктомии у реципиента донорская бригада пересекала левые портальные и кавальные структуры печени донора, трансплантат передавали на этап отмывки. На этом донорский этап трансплантации печени заканчивали.

На этапе back-table производили отмывку и консервацию трансплантата, используя консервант Ку-стодиол; выполняли сосудистые реконструкции, затем печень взвешивали. Средняя масса трансплантатов составила $331,8 \pm 74,8$ г. Отношение массы трансплантата к массе тела реципиента составило $4,5 \pm 1,3$.

После консервации трансплантат помещали в брюшную полость реципиента и последовательно выполняли реконструкцию сосудов: накладывали печеночно-кавальный, порто-портальный и артериальный анастомозы. Завершали операцию наложением желчеотводящего анастомоза: в 29 случаях был наложен гепатикоеюноанастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишки, у 2 реципиентов, оперированных по поводу опухолей печени, билиарную реконструкцию выполнили по типу «проток в проток». При зашивании операционной раны из-за массивного объема трансплантата в 12 случаях была выполнена пластика передней брюшной стенки сетью Proseed.

Средняя продолжительность операций у реципиентов составила $11,4 \pm 1,9$ ч. Объем кровопотери составил $784,7 \pm 393,4$ мл, период холодовой ишемии трансплантата равнялся $54,0 \pm 35,8$ мин, тепловой — $43,5 \pm 13,8$ мин. Способы, использованные для реконструкции венозного кровотока, представлены в табл. 2. Продолжительность нахождения реципиентов в стационаре в послеоперационном периоде составила $42,4 \pm 27$ сут.

Общая характеристика ранних послеоперационных осложнений представлена в табл. 3. Показатель ранней послеоперационной летальности в стационаре в течение 30 дней равнялся 23 %. Расчетная годовая и 5-летняя выживаемость в исследуемой группе достигла соответственно 65 и 58 %. Кривая выживаемости, рассчитанная по методу Каплана—Майера, представлена на рис. 1.

Из графика видно, что критическим периодом для реципиентов явились первые 4 мес послеоперационного периода, после чего кривая выходит на горизонтальное плато.

Обсуждение

Показанием к трансплантации печени в 90 % случаев является врожденный порок развития желчных протоков — билиарная атрезия, на остальные 10 % приходится различные метаболические наследственные заболевания, вирусные гепатиты и опухоли печени [8–13]. Большинство этих патологий приво-

Таблица 2. Способы венозной реконструкции при трансплантации сегментов 2, 3 печени

Способ реконструкции венозного русла	Количество случаев
Пластика притока	
Формирование портального анастомоза между бифуркацией воротной вены реципиента и левой ветвью воротной вены донора	8
Косопродольный анастомоз между стволами воротной вены реципиента и левой ветвью воротной вены донора	7
Пластика воротной вены вставкой из овариальной вены донора	1
Кавапортальная транспозиция	1
Кавапортальная транспозиция с портокавальным анастомозом	1
Пластика оттока	
Циркулярная венозная пластика с формированием общего устья сегментов 2, 3 печеночных вен аутовеной из бифуркации воротной вены реципиента	3
Формирование общего устья печеночных вен сегментов 2, 3 трансплантата	5
Увеличение размера левой печеночной вены путем использования общего ствола левой и срединной вен донора при изъятии трансплантата	3

Таблица 3. Характер и частота развития ранних осложнений после трансплантации печени

Осложнение	Количество случаев	%
Специфические		
Тромбоз воротной вены	2	6,8%
Тромбоз печеночной артерии	2	6,8%
Острый криз отторжения	7	24,1%
Стероидо-резистентный криз отторжения	3	10,3%
Неспецифические		
Бактериальный сепсис	13	44,8%
Транзиторная бактериемия	6	20,6%
Пневмония	3	10,3%
Инфицирование п/о раны	1	3,4%
CMV инфекция	3	10,3%
Перфорация кишечника	1	3,4%
Эвентерация кишечника	1	3,4%
Ишемия коры головного мозга с развитием апаллического синдрома	1	3,4%

дит к развитию декомпенсированного цирроза печени на первом году жизни, вследствие чего больные на момент постановки в ЛО трансплантации печени, как правило, находятся в крайне тяжелом состоянии [14–16]. Инфекционно-септические осложнения встречаются у 40–55 % пациентов, декомпенсированный асцит — у 37–43 %, проявления печеноч-

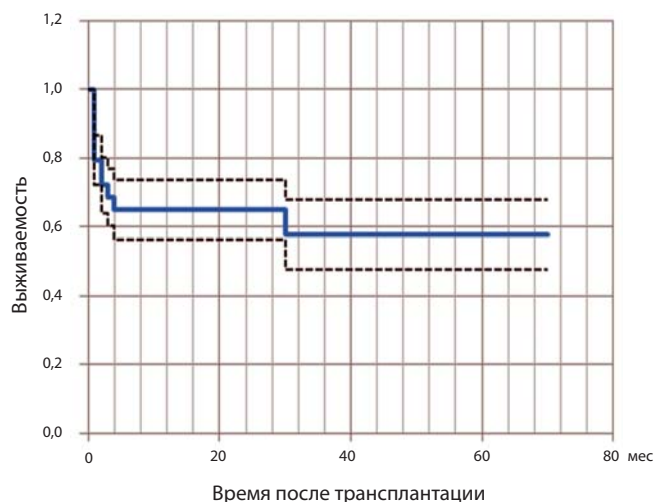


Рис. 1. Расчетная кривая выживаемости реципиентов после трансплантации печени от живого родственного донора (по методу Каплана-Майера)

ной недостаточности — у 100 % больных. Трехлетняя выживаемость у этой категории больных без оперативного лечения составляет всего 5–10 %. Трансплантация печени является единственным методом лечения у таких детей [17].

У 18 (60 %) наших реципиентов ранее была выполнена операция Касаи. Фиброз и стеноз воротной вены мы наблюдали в 7 (23,3 %) случаях. Несоответствие диаметров сосудов реципиента и донора отмечено у всех 30 (100 %) реципиентов, что обусловило необходимость выполнения сосудистых реконструкций, описанных ранее (большая часть случаев).

Целью венозных реконструкций было достижение адекватного кровотока в трансплантате путем формирования адекватных по ширине портопортальных и гепатокавальных анастомозов и профилактики перегибов либо перекрута сосудов.

В послеоперационном периоде у большинства реципиентов наблюдали положительную динамику лабораторных показателей. Снижение общего билирубина отмечали на первые сутки, с его последующей нормализацией у 78 % больных ($p < 0,05$). На рис. 2 представлены диаграммы, отражающие послеоперационные уровни билирубина у больных, которым проведена операция.

Показатели печеночной функции, как правило, нормализовались в течение 7–21 сут.

Тяжесть исходного состояния реципиентов, объем операции и назначение иммуносупрессии в послеоперационном периоде способствовали развитию ряда осложнений. Наиболее часто встречались генерализация инфекции и септические состояния. Этому способствовало наличие исходной инфицированности части пациентов.

Острый криз отторжения трансплантата — второе по встречаемости осложнение [1]. Частота его развития в нашем исследовании составила 34,4 %. Как пра-

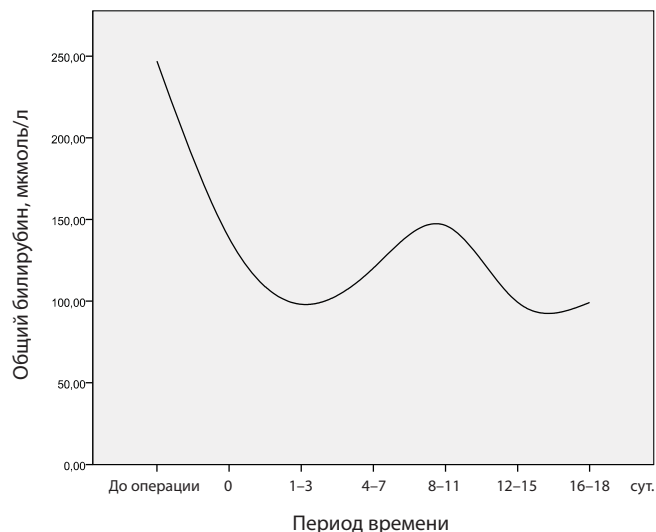


Рис. 2. Динамика изменения уровня общего билирубина после трансплантации печени

вило, это состояние удавалось купировать медикаментозно — коррекцией доз иммуносупрессии либо стероидной пульс-терапией, а при неэффективности этих мер — терапией препаратами моноклональных антилейкоцитарных антител.

Сосудистые осложнения были представлены тромбозом воротной вены в 2 (6,8 %) случаях и тромбозом печеночной артерии также в 2 (6,8 %) случаях.

Тромбоз воротной вены наступил у 1 пациентки на 7-е сутки после операции и сопровождался ишемическими изменениями в трансплантате, печеночной недостаточностью и трансаминазией. Тромбоз разрешился частичной реканализацией спустя 1,5 мес. У другого ребенка тромбоз воротной вены развился на фоне коагулопатического кровотечения и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) на 5-е сутки после операции, и привел к гибели ребенка от полиорганной недостаточности на 9-е послеоперационные сутки.

Тромбоз печеночной артерии при трансплантации печени является серьезным осложнением, которое при отсутствии возможности к ретрансплантации приводит к летальному исходу [18]. Из-за отсутствия возможности развития коллатерального кровотока наступают ишемия и некроз внутрипеченочных желчных протоков. В нашей серии из 30 больных тромбоз печеночной артерии развился у 2 (6,6 %) пациентов. В 1 случае нами выполнена ретрансплантация в ургентном порядке.

Синдром малой печени не наблюдался нами ни у одного больного вследствие того, что индекс отношения массы трансплантата к массе реципиента находился в пределах нормы (3–6 %) и лишь в 1 случае составил 7,4 %, что не отразилось ни на показателях внутрипеченочного кровотока, ни на общем состоянии пациентки.

Причинами отдаленной летальности у 4 реципиентов послужили: хроническое отторжение в 1 (3,3 %) случае, сепсис — в 2 (6,6 %) наблюдениях и абсцедирование головного мозга на фоне апаллического синдрома в 1 (3,3 %) случае.

При сравнении полученных результатов с зарубежными исследованиями у подобных групп больных значимых различий ($p < 0,05$) в выживаемости и уровне послеоперационных осложнений не выявлено.

Таким образом, полученные нами данные соответствуют таковым ведущих клиник мира [19], а метод трансплантации печени признан наиболее перспективным в лечении терминальных стадий хронических заболеваний печени у детей.

Выводы

• Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения детей, страдающих терминальными стадиями хронических заболеваний печени.

• Трансплантация части печени от живого родственного донора представляется в педиатрической практике операцией выбора в связи со значительным сокращением времени пребывания реципиентов в ЛО.

• Тщательное предоперационное обследование и прецизионное изучение анатомии сосудов печени донора и реципиента позволяет применить оптимальный способ сосудистой пластики и минимизировать риск развития сосудистых осложнений.

• Частота развития специфических и неспецифических осложнений коррелирует с исходной тяжестью состояния реципиента и может быть снижена с помощью рациональной предоперационной подготовки.

• Полученные результаты сравнимы с результатами зарубежных исследований, а трансплантация печени у детей должна быть рекомендована к более широкому использованию.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Berrocal T., Parron M., Alvarez-Luque A. et al. Pediatric liver transplantation: a pictorial essay of early and late complications. *Radiographics* 2006;26(4):1187–209.
2. Haber B.A., Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3):891–911.
3. Lopez-Santamaria M., de Vicente E., Gamez M. et al. Pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(5):1808–9.
4. Takahashi Y., Nishimoto Y., Matsuura T. et al. Surgical complications after living donor liver transplantation in patients with biliary atresia: a relatively high incidence of portal vein complications. *Pediatr Surg Int* 2009;25(9):745–51.
5. Tannuri U., Velhote M.C., Santos M.M. et al. Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in Sao Paulo, Brazil. *Transplant Proc* 2004;36(4):941–2.
6. Karakayali H., Boyvat F., Coskun M. et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006;38(2):604–6.
7. Yilmaz A., Arikan C., Tumgor G. et al. Vascular complications in living-related and deceased donation pediatric liver transplantation: single center's experience from Turkey. *Pediatr Transplant* 2007;11(2):160–4.
8. Busuttil R. W. and K.G. K. *Transplantation Of The Liver* 2005: W.b. Saunders Company. 1485.
9. Carnevale F.C., Borges M.V., Pinto R.A. et al. Endovascular treatment of stenosis between hepatic vein and inferior vena cava following liver transplantation in a child: a case report. *Pediatr Transplant* 2004;8(6):576–80.
10. Chong W.K., Beland J.C., Weeks S.M. Sonographic Evaluation of Venous Obstruction in Liver Transplants. *Am J Roentgenol* 2007;188(6):515–21.
11. Corno V., Torri E., Bertani A. et al. Early portal vein thrombosis after pediatric split liver transplantation with left lateral segment graft. *Transplant Proc* 2005;37(2):1141–2.
12. Darcy M.D. Management of venous outflow complications after liver transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10(3):240–5.
13. De Carlis L., Giacomoni A., Lauterio A. et al. Adult living donor liver transplantation with right lobe graft: the venous outflow management in the Milan-Niguarda experience. *Transplant Proc* 2008;40(6):1944–6.
14. Tanaka K. Progress and future in living donor liver transplantation. *Keio J Med*, 2003;52(2):73–9.
15. White, S.A., Al-Mukhtar A., Lodge J.P. et al. Progress in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(9):2720–6.
16. Young, L., Arya S., Harolds J. A. et al., Sonographic Evaluation of Complications of Liver Transplantation. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 2003. 19(3): p. 145–154.
17. Perlmutter, D., et al., Liver transplantation in pediatric patients. *Adv Pediatr*, 1985. 32: p. 177–96.
18. Ooi, C.Y., et al., Thrombotic events after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*, 2009.
19. Broniszczak, D., et al., Vascular complications after pediatric liver transplantation from the living donors. *Transplant Proc*, 2006. 38(5): p. 1456–8.