

Синдром малой доли печени после обширных резекций и родственной трансплантации

Р.Б. Алиханов^{1,2}, А.В. Чжао²¹ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, ²ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Small for size syndrome after major resections and living-related liver transplantation

R.B. Alikhanov, A.V. Chzhao

Определение синдрома малой доли печени

Большие по объему резекции печени, а также родственная трансплантация части печени реципиенту позволили значительно расширить возможности в лечении многих опухолевых и терминальных заболеваний, поражающих этот жизненно важный орган [1]. Печень обладает большими регенераторными возможностями, однако удаление большой по объему ее доли или трансплантация недостаточной по объему части печени от донора к реципиенту может привести к развитию серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде, связанных, в первую очередь, с ее функциональной недостаточностью. Этот феномен в литературе в настоящее время принято называть синдромом малой доли печени (small for size syndrome). Впервые данный синдром был описан Томасом Старзлом в 70-х гг. прошлого столетия, когда после обширной резекции печени у молодой женщины развилась прогрессирующая гипербилирубинемия, энцефалопатия и коагулопатия [2].

Хирурги, сталкиваясь с проблемой синдрома малой доли печени, пытаются дать ему точное определение и выявить объективные критерии диагностики. P.A. Clavien и соавт. считают, что синдром малой доли печени можно определить как состояние, которое проявляется следующими симптомами: билирубинемией более 100 мкмоль/л, МНО>2 и наличием энцефалопатии тяжелой степени тяжести (III степень и выше) на 3-й день послеоперационного периода [3].

J. Belghiti из французской клиники Бужон дал другое определение синдрома малой доли печени под названием «критерий 50/50» (fifty-

fifty criteria) со следующими показателями: уровень протромбина менее 50 % с уровнем билирубина более 50 мкмоль/л на 5-й день после операции [4].

Разработанные критерии определения синдрома по многим параметрам схожи между собой и позволяют прогнозировать тяжесть поражения печени после операции, а также возможную смерть пациента в раннем послеоперационном периоде. Однако существенным их недостатком является определение развивающегося осложнения только на 3 – 5-е сут после операции, что ведет к запаздыванию лечебных мероприятий.

Важно отметить, что данное осложнение может быть констатировано только исключением других проблем, которые вызывают раннюю послеоперационную почечную недостаточность, в частности тромбоз воротной вены, печеночной артерии, а также иммунологические и инфекционные процессы, развивающиеся после резекции или трансплантации доли печени.

Этиология

По данным многочисленных исследований [5 – 16], главными и определяющими предполагающими факторами развития синдрома малой доли печени являются:

1) малый размер трансплантируемой печени или остающейся паренхимы по сравнению с ее резекцией;

2) состояние паренхимы печени, которое зависит от следующих факторов:

- возраста,
- стеатоза и/или стеатогепатита,

- гепатита,
- интраоперационной кровопотери,
- ишемии,
- холестаза,
- предоперационной химиотерапии,
- фиброза;

3) гемодинамические факторы (несоответствие притока крови по воротной вене и печеночной артерии и оттока по печеночной вене).

Патогенез развития синдрома малой доли печени недостаточно изучен. Многие гепатохирурги считают, что физиологическим пределом, позволяющим выполнить родственную трансплантацию печени, является отношение веса трансплантируемой доли печени к весу реципиента – не менее 0,8 % (graft-to-recipient weight ratio (GRWR)) или объем трансплантата должен быть не менее 30 % объема печени реципиента. Однако в клинической практике данные критерии не являются универсальными, так как изменения в трансплантате или в остающейся после обширной резекции доле печени часто связаны не только с объемом и качеством паренхимы печени, но и с развивающимися в ней сразу после операции целым рядом патофизиологических процессов [17].

Важным пусковым патофизиологическим механизмом развития синдрома малой доли печени является быстро возникающее после операции нарушение микроциркуляции и отек ткани печени, вследствие ее гиперперфузии, а также нарушение оттока крови по печеночным венам. В норме поступление физиологически необходимого объема венозной крови по системе воротной вены осуществляется равномерно в обе доли печени, однако после обширной ее резекции или трансплантации доли, тот же объем крови поступает только в одну долю, что приводит к ее быстрой гиперперфузии. С другой стороны, нарушение оттока крови из печени, вследствие технических причин или тромбоза печеночных вен, ведет к нарастанию отека печени и прогрессированию нарушений печеночной микроциркуляции. Отек также ведет к сдавливанию мелких внутрипеченочных артерий, что еще больше усугубляет ишемию [18 – 21]. В клетках печени развивается отек митохондрий, разрыв мембран, а также нарушение секреции желчи и внутриклеточный холестаз. Повреждение эндотелиальных клеток возникает сразу после реперфузии, затем развивается повреждение гепатоцитов [22].

В недавних публикациях отмечена протективная роль серотонина в развитии синдро-

ма малой доли печени. Было отмечено в эксперименте, что серотонин через действие на 2B-рецепторы защищает трансплантат от развития синдрома малой доли печени, улучшает внутрипеченочную микроциркуляцию и регенерацию. Данный защитный механизм не был связан с действием IL-6. Важно отметить, что гиперперфузия печени ведет к развитию транзиторной портальной гипертензии и, как следствие, к нарушению микроциркуляции во всех отделах желудочно-кишечного тракта [23].

Профилактика и лечение синдрома малой доли печени

Первым шагом в профилактике синдрома малой доли печени является оценка и увеличение объема функционирующей паренхимы культи печени. Маленькая культа печени может быть увеличена с помощью дооперационной портальной эмболизации ветвей измененной части печени, что компенсаторно увеличивает в объеме здоровую долю печени. Портальную эмболизацию рекомендуется выполнять пациентам, когда объем остающейся части печени будет ниже 25–30 % исходного, или у пациентов с нарушением функции печени (IGCR15 колеблется от 15 до 20 %), а ожидаемый объем функционирующей культи печени будет ниже 40–45 %. Эффективность портальной эмболизации зависит, как правило, от характера поражения печени и сопутствующих заболеваний. В среднем происходит увеличение доли печени от 28 до 46 % в объеме от исходного уровня в течение 2–4 нед. Портальная венозная эмболизация увеличивает возможность выполнения обширной резекции печени на 19 %, но при этом частота осложнений после портальной эмболизации колеблется от 9 до 13 % [24 – 26].

Для уменьшения повреждения трансплантата в результате гиперперфузии в настоящее время предложен целый ряд мероприятий, которые основываются на модуляции портального кровотока. Одним из таких часто используемых методов является формирование гемипортокавального анастомоза после трансплантации части печени [27]. Botha и соавт. [28] у 16 реципиентов, которым пересаживалась левая доля печени со средним GRWR 0,67, формировали анастомоз между правой портальной и нижней полой веной. Портальный кровоток при этом снижался с 18 до 5 mmHg. Синдром малой доли печени развился только у одного пациента. Однако в этой групп-

пе пациентов у 10 развилась энцефалопатия, из них у двоих пациентов она продолжалась 2 мес, что потребовало окклюзии гемипортокавального анастомоза. У всех пациентов развилась атрофия трансплантата через 6 мес после операции, объем печени снизился на 60 % изначального.

Для профилактики подобных проблем в позднем послеоперационном периоде ряд авторов предложили чрескожное эндоваскулярное закрытие шунта и восстановление портального кровотока спустя некоторое время после родственной трансплантации. Рассматривается также возможность формирования эндопетли вокруг анастомоза, который в послеоперационном периоде затягивается [29]. Sato et al. использовали для формирования портокавального шунта облитерированную ligamentum teres печени, которая, по мысли авторов, обладает памятью и закрывается самостоятельно после регенерации трансплантата [30].

Мезоренальный шунт после родственной трансплантации печени может быть использован для профилактики синдрома малой доли печени и теоретически имеет преимущества перед гемипортокавальным шунтом, поскольку шунт формируется небольшого диаметра и портальный кровоток редуцируется незначительно, что снижает риск развития энцефалопатии. Шунт накладывается между нижней брыжеечной веной и левой почечной веной [31], что может быть легко технически выполнено ввиду их близкого расположения. Однако отдаленные результаты данной техники не изучены.

Основываясь на том, что селезеночный кровоток имеет важное значение в регуляции

портального кровотока, ряд хирургов жили для профилактики синдрома малой печени выполнять спленэктомию, снижая портальный кровоток, но при этом повышался риск инфекционных осложнений. Аентов с циррозом печени после сплена высок риск развития тромбоза портальной вены, что является фатальным осложнением [32 – 38].

Другими возможными методами решения портального кровотока являются радиационная эмболизация селезеночной или интраоперационная перевязка селезеночной артерии [39], но данные методики не имеют широкого распространения, так как ча-

к инфаркту и абсцессам селезенки [40].

Большое значение для модуляции печеночного кровотока придается нормализации оттока из трансплантата, что, однако, является профилактикой синдрома малой доли печени. Сохранение нормальной крови по печеночным венам возможно включением в трансплантат средней вены, либо с реконструкцией веночных вен с помощью различных венопластик, таких как триангуляция веночных вен [41], формирование единства левой и средней печеночных вен с выведением каудальным расширением [42], создание единого соустья печеночных вен с помощью предварительного разделения между ними [43].

В целом, проблема синдрома малой печени до сих пор требует новых исследований и решений.

Литература

1. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation / P.A. Clavien [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1545–1559.
2. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection / T.E. Starzl [et al.] // Am. J. Surg. 1975. – Vol. 129. – P. 587–590.
3. Dahm, F. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications / F. Dahm, P. Georgiev, P.A. Clavien // Am. J. Transplant. – 2005. – Vol. 5. – P. 2605–2610.
4. The «50–50 criteria» on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy / S. Balzan [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – P. 824–828.
5. «State of the art» in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers / S. Breitenstein [et al.] // World J. Surg. 2009. – Vol. 33. – P. 797–803.
6. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease / M. Ben-Haim [et al.] // Liver Transpl. – 2001. – Vol. 7. – P. 948–953.
7. Iakova, P. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest / P. Iakova, S.S. Awad, N.A. Timchenko // Cell. – 2003. – Vol. 113. – P. 495–506.
8. The age-associated decline of glycogen synthase kinase 3beta plays a role in the inhibition of liver regeneration / J. Jin [et al.] // Mol. Cell. Biol. Vol. 29. – P. 3867–3880.
9. The impact of donor age on donor liver transplantation / [et al.] // Transplantation. – 2004. – Vol. 70. – P. 1703–1707.
10. Hepatic steatosis as a potential factor for major hepatic resection / K.E. Behrns [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 1998. – Vol. 2. – P. 29–33.
11. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection / D.A. Kooby [et al.] // J. Gastrointest. Surg. 2003. – Vol. 7. – P. 103–108.
12. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after hepatic resection / A. Hwang [et al.] // J. Gastrointest. Surg. 2004. – Vol. 8. – P. 121–126.

- hepatectomy: a matched case-control study / McCormack L. [et al.] // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245. – P. 923–930.
13. Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation / Y. Soejima [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 76. – P. 344–348.
14. A.M. El-Badry [et al.] Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard / A.M. El-Badry [et al.] // Ann. Surg. – 2010. – Vol. 250. – P. 691–697.
15. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial / B. Nordlinger [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1007–1016.
16. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation / D. Hind [et al.] // Health Technol. Assess. – 2008. – Vol. 12. – P. iii-ix, xi-162.
17. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression / K. Man [et al.] // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 237. – P. 256–264.
18. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation / T. Shimamura [et al.] // Trans. Proc. – 2001. – Vol. 33. – P. 1331.
19. Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living donor liver transplantation? / R. Troisi [et al.] // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 237. – P. 429–436.
20. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome / A.J. Demetris [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30. – P. 986–993.
21. Lautt, W.W. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response / W.W. Lautt // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 249. – P. G549–G556.
22. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation / C. Fondevila [et al.] // Liver Transpl. – 2010. – Mar., Vol. 16(3). – P. 364–374.
23. Liang TSinusoidal microcirculatory changes after small-for-size liver transplantation in rats / J. Li [et al.] // Transpl. Int. – 2010. – Sep., Vol. 23(9). – P. 924–933. – Epub. – 2010. – Feb. 19.
24. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization / E.K. Abdalla [et al.] // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 675–680.
25. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome / D. Ribero [et al.] // Br. J. Surg. – 2007. – Vol. 94. – P. 1386–1394.
26. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab / B. Aussilhou [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 1553–1559.
27. Selective hemiportocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation / T. Yamada [et al.] // Am. J. Transplant. – 2008. – Apr., Vol. 8(4). – P. 847–853.
28. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome / J.F. Botha [et al.] // Liver Transpl. – 2010. – May., Vol. 16(5). – P. 649–657.
29. Endovascular closure of a hemiportocaval shunt after small-for-size adult-to-adult left lobe living donor liver transplantation / J.F. Botha [et al.] // Liver Transpl. – 2009. – Dec., Vol. 15(12). – P. 1671–1675.
30. Method for spontaneous constriction and closure of portocaval shunt using a ligamentum teres hepatis in small-for-size graft liver transplantation / Y. Sato [et al.] // Transplantation. – 2010. – Dec. 15, Vol. 90(11). – P. 1200–1203.
31. Mesorenal shunt using inferior mesenteric vein and left renal vein in a case of LDLT / H. Kanazawa [et al.] // Transpl. Int. – 2009. – Dec., Vol. 22(12). – P. 1189–1192.
32. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver / C. Eipel [et al.] // Transpl. Int. – 2010. – Oct., Vol. 23(10). – P. 998–1007.
33. Beneficial effects of splenectomy on liver regeneration in a rat model of massive hepatectomy / N-SQ. Yan-Sun Ren [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2011.
34. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study / F. Piscaglia [et al.] // Hepatology. – 1999. – Jul., Vol. 30(1). – P. 58–64.
35. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis / M. Navasa [et al.] // Hepatology. – 1993. – Mar., Vol. 17(3). – P. 355–60.
36. Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplant patients / A. Hadengue [et al.] // Hepatology. – 1993. – Feb., Vol. 17(2). – P. 175–178.
37. Role of splenectomy in human liver transplantation under modern-day immunosuppression / F. Samimi [et al.] // Dig Dis Sci. – 1998. – Sep., Vol. 43(9). – P. 1931–1937.
38. Single-center experience of 253 portal vein thrombosis patients undergoing liver transplantation in China / C. Pan [et al.] // Transplant. Proc. – 2009. – Nov., Vol. 41(9). – P. 3761–3765.
39. Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in smallfor- size graft / Y. Umeda [et al.] // Transplantation. – 2008. – Sep. 15., Vol. 86(5). – P. 673–680.
40. Splenic abscess after splenic artery ligation in living donor liver transplantation: a case report / D. Balci [et al.] // Transplant. Proc. – 2008. – Jun., Vol. 40(5). – P. 1786–1788.
41. Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation / J.C. Emond [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1993. – Jan., Vol. 176(1). – P. 11–17.
42. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation / K. Tanaka [et al.] // Ann. Surg. – 1993. – Jan., Vol. 217(1). – P. 82–91.
43. Outflow tract reconstruction in living donor liver transplantation / V.H. de Villa [et al.] // Transplantation. – 2000. – Dec 15., Vol. 70(11). – P. 1604–1618.