

Профилактика и лечение сосудистых осложнений после трансплантации печени

С.В. Журавель, О.И. Андрейцева, Л.В. Донова, К.Р. Джаграев, А.В. Чжао
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
Контакты: С.В. Журавель, sjuravel@rambler.ru

В проведенном исследовании анализируются причины развития сосудистых осложнений, их профилактика и лечение печени. В ретроспективное исследование были включены 206 пациентов, перенесших 214 ортотопических трансплантаций печени (ОТП). Сосудистые осложнения диагностированы у 18 (8,4 %) пациентов, относительно низкий уровень тромбоза печеночной артерии – в 1,4 %. Отмечается большая роль профилактики низкомолекулярным гепарином и эффективность ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) как неинвазивного метода выявления сосудистых осложнений. Ранняя диагностика позволяет своевременно принять решение о тактике ведения пациентов, в том числе выставить показания к оперативному лечению и сохранить печеночный трансплантат.

Ключевые слова: трансплантация печени, сосудистые осложнения, тромбоз печеночной артерии.

Prophylaxis and treatment of vascular complications after liver transplantation

S.V. Zhuravel, O.I. Andreytseva, L.V. Donova, K.R. Dzhabraev, A.V. Chzhao
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

The study analyzes the reasons for the development of vascular complications, prevention and treatment after liver transplantation. In a retrospective study enrolled 206 patients who had undergone 214 orthotopic liver transplantation (OLT). Vascular complications has diagnosed in 18 (8.4 %) patients in postoperative period. A relatively low incidence of hepatic artery thrombosis (HAT) had seen in our study. Low molecular weight heparin (LMWH) plays an important role in the prevention of thrombosis. Doppler ultrasonography is a convenient and efficient method for detecting posttransplant complications and plays an important role in guiding treatment. Early diagnosis of these complications allows to decide on the tactics of the patients and to determine indications for emergency surgical revascularization and save the graft.

Key words: liver transplant, vascular complications, hepatic artery thrombosis.

Введение

Трансплантация печени является эффективным методом лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени, фульминантной печеночной недостаточностью и рядом других заболеваний. Прогресс в области хирургической техники, интенсивной и иммуносупрессивной терапии привели к значимому улучшению результатов трансплантации печени: 85–90 % реципиентов выживают в течение года после операции. Однако до настоящего времени встречаются осложнения, которые приводят к потере трансплантата и необходимости ретрансплантации печени.

К таким осложнениям относятся артериальный, венозный тромбоз и стеноз, псевдоаневризма печеночной артерии, билиарные стриктуры [1]. Одной из сложных проблем трансплантации печени остается развитие сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде в силу того, что они сопровождаются высокой летальностью, требующих совершенствования диагностики и терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 206 пациентов, перенесших 214 ОТП. Все операции выполнены с 2000 по 2012 г. в НИИ

СП им. Н.В. Склифосовского. УЗИ, коагулограмма, активированное время свертывания крови выполняли ежедневно в раннем послеоперационном периоде. Компьютерная томография (КТ), тромбоэластограмма выполнялись по показаниям.

Для профилактики тромбоза сосудистых анастомозов назначался низкомолекулярный гепарин (далтепарин натрия) на 2-е–3-и сут после операции в течение 7–10 сут в дозе 2500 МЕ/сут под контролем показателя активированного тромбопластинового времени (АЧТВ). Целевой уровень АЧТВ 40–50 с. Анализ выполнялся 1 раз в сутки. Продолжительность профилактики составляла 7–10 сут. В дальнейшем назначали 100 мг ацетилсалициловой кислоты один раз в сутки.

Результаты исследования

Сосудистые осложнения диагностированы у 18 (8,4 %) пациентов. В раннем периоде (до 30 сут) эти осложнения диагностированы у 12 (5,6 %) больных, в позднем – у 6 (2,8 %).

Среди пациентов с сосудистыми осложнениями было 9 (50 %) мужчин и 9 (50 %) женщин, медиана возраста 48 лет.

Показанием для трансплантации печени у 12 пациентов был цирроз печени в исходе вирусного гепатита, у двоих – болезнь Коновалова–Вильсона, у двоих – фульминантная печеночная недостаточность, у одной – первичный билиарный цирроз, у одной – криптогенный цирроз печени.

Артериальные осложнения диагностированы у 7 (3,3 %) пациентов (табл. 1).

Тромбоз печеночной артерии зарегистрирован у троих пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Предполагаемыми факторами, повлиявшими на развитие артериального тромбоза, в одном

наблюдении было отслоение интимы печеночной артерии, во втором – кинкинг печеночной артерии после анастомозирования.

В третьем наблюдении у пациентки, оперированной по поводу фульминантной печеночной недостаточности, причина артериального тромбоза, развившегося на 2-е сут после ОТП, осталась неустановленной (рис. 1). Была выполнена релапаротомия, тромбэктомия. Пациентка выздоровела.

У одного пациента после ретрансплантации печени, выполненной по поводу посттрансплантационного фиброзирующего холестатического гепатита С (ПФХГ С), через 9 мес после первой операции с помощью УЗИ и КТ брюшной полости был диагностирован стеноз печеночной артерии, который на протяжении всего последующего наблюдения оставался компенсированным, обеспечивающим адекватное артериальное кровоснабжение трансплантата.

У двоих пациентов тромбоз печеночной артерии развился в поздние сроки после ОТП, через 2 и 8 мес. В первом наблюдении возможной причиной развития тромбоза был перенесенный острый криз отторжения. На фоне консервативного лечения низкомолекулярным гепарином в течение 21 дня отмечено восстановление кровотока по печеночной артерии. Во втором наблюдении причиной явился стеноз области артериального анастомоза, пациент оперирован через 8 мес после ОТП. На операции диагностирован стеноз собственной печеночной артерии (СПА) с наличием тромбоза выше анастомоза. Выполнена резекция области стеноза, тромбэктомия, реанастомозирование. При гистологическом исследовании резецированной артерии диагностирована неврома, которая явилась причиной тромбоза.

Венозные тромбозы диагностированы у 11 (5,1 %) пациентов в разные сроки после ОТП (табл. 2).

Таблица 1. Лечение и исход артериальных осложнений

Вид	Количество пациентов	Лечение	Исходы
Ранний тромбоз печеночной артерии	3	Тромбэктомия (2)	Выздоровление (1) Летальный исход(1)
		Консервативно (1)	Летальный исход
Ранний стеноз печеночной артерии	1	Консервативно	Выздоровление
Синдром обкрадывания селезеночной артерии	1	Консервативно (1)	Летальный исход
Поздний тромбоз печеночной артерии	2	Реконструктивная операция (1)	Выздоровление
		Консервативно (1)	Выздоровление

Таблица 2. Лечение и исход при венозных тромбозах

Вид	Количество пациентов	Лечение	Исходы
Ранние окклюзионные	3 – воротная вена 1 – тромбоз ППВ*	2 – тромбэктомия 1 – реанастомозирование	1 выздоровел 1 – летальный исход 1 – летальный исход
Ранние неокклюзионные	3	1 не оперирован	1 – летальный исход
Поздние окклюзионные	1	3 – консервативно	Выздоровели
Поздние неокклюзионные	3	Консервативно	Выздоровел
		Консервативно	Выздоровели

*ППВ – правая печеночная вена.



Рис 1. Тромбоз печеночной артерии (2-е сут после ОТП)



Рис. 2. Тромбоз воротной вены (1-е сут после ОТП)

Ранний окклюзионный тромбоз воротной вены в первые 2 суток после ОТП был диагностирован у троих пациентов. Одна пациентка не оперирована. Данное наблюдение было первым в нашей практике, при отсутствии собственного опыта оперативного лечения воротного тромбоза. Это не позволило своевременно выставить показания к проведению тромбэктомии. Летальный исход наступил в течение 2 суток. Два пациента были оперированы в срочном порядке, выполнена тромбэктомия (рис. 2). Один из этих больных умер, вторая – выздоровела. Вероятной причиной тромбоза были тяжелые ишемически-реперфузионные повреждения трансплантата (рис. 3).

Один пациент был оперирован на 2-е сут после ОТП с подозрением на тромбоз воротной вены (отсутствие кровотока по воротной вене (ВВ) по данным УЗДГ). Интраоперационно, по данным УЗДГ, кровотока по ВВ не определялся. Однако при вскрытии просвета ВВ тромбоза не было выявлено, вена была проходима, определялся ее углообразный изгиб. Были выполнены резекция зоны анастомоза с целью устранения излишней длины ВВ и ликвидации ее изгиба, реанастомозирование ВВ. Кровоток



Рис. 3. Восстановление кровотока в воротной вене и нормализация артериальной гемодинамики после выполнения экстренной тромбэктомии

по данным интраоперационного УЗДГ стал определяться. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, смерть наступила на 5-е сут после ОТП. На секции – окклюзионный тромбоз пра-



Рис 4. Неокклюзионный тромбоз воротной вены в позднем посттрансплантационном периоде

вой печеночной вены (ППВ), что и послужило причиной смерти. Причина тромбоза ППВ осталась неустановленной.

У одного пациента окклюзионный тромбоз воротной вены развился через 2,5 года после ОТП, проявлялся болями в животе. При УЗДГ был диагностирован тромбоз воротной вены, назначена консервативная терапия. Полная реканализация воротной вены наступила через месяц от начала терапии.

Неокклюзионные тромбозы воротной вены определялись у шести пациентов в разные сроки после ОТП.

У двоих пациентов тромбоз воротной вены диагностирован интраоперационно, выполнена тромбэктомия. После наложения венозного анастомоза при интраоперационном УЗДГ – воротная вена проходима, без признаков тромбоза, однако отмечалось утолщение стенок реципиентского сегмента воротной вены. В раннем послеоперационном периоде у обоих развился пристеночный гемодинамически не значимый тромбоз воротной вены, который, в свою очередь, у одного из них в сочетании с выполненной тромбэктомией мог привести к развитию послеоперационного тромбоза воротной вены. Причиной, вероятно, являлся перенесенный асцит-перитонит в дооперационном периоде, следует отметить и тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе. Обоим пациентам проведена терапия далтепарином натрия с положительным эффектом. Тромбоз не нарастал. Полная реканализация воротной вены наступила через 23 и 28 суток. У третьего пациента причина воротного тромбоза, развившегося на 25-е сут после ОТП, осталась неясной.

Неокклюзионные тромбозы воротной вены в позднем периоде выявлены у троих пациентов при плановом амбулаторном УЗИ (рис. 4). Динамическое наблюдение и терапия низкомолекулярными гепаринами привели к выздоровлению пациентов во всех трех наблюдениях.

Результаты и обсуждение

Общее количество сосудистых осложнений в послеоперационном периоде составило 8,4 %, из них тромбоз печеночной артерии (ТПА) зарегистрирован в 1,4 %, что совпадает с данными других исследований. Так, Pareja E. при анализе результатов 1671 ОТП сообщает о ТПА у 48 (2,8 %) пациентов, при этом у 32 (1,9 %) – в раннем и у 16 (0,9 %) в позднем послеоперационном периоде [2].

По данным ряда авторов, факторами риска ТПА являются: значимые различия диаметра печеночной артерии донора и реципиента, продолжительное время холодной ишемии трансплантата, острый криз отторжения, пересадка несовместимого трансплантата по АВО [3–5].

Клиническая картина ТПА может быть различной – от небольшого повышения уровня печеночных ферментов и задержки выделения желчи до формирования массивных некрозов в трансплантированной печени и развития тяжелого сепсиса [6]. Ежедневное выполнение УЗДГ позволяет своевременно выявить сосудистые осложнения. УЗДГ является неинвазивным, мобильным скрининговым методом исследования, позволяющим заподозрить, а в ряде случаев окончательно диагностировать развитие сосудистых осложнений у пациента еще до изменения клинико-лабораторной картины. По нашим данным, наиболее достоверными эхографическими критериями гемодинамически значимых сосудистых осложнений являлись:

- изменения сосудистого рисунка печени, снижение значений резистивного индекса (менее 0,5) на уровне печеночной артерии или ее ветвей (в случаях нарушения портального притока или при выраженном стенозе печеночной артерии);
- отсутствие доплеровского сигнала при локации системы воротной вены, артериального или кавального русла печени (при окклюзионном тромбозе);
- структурные изменения печеночного трансплантата (ПТ) с формированием мелко- или крупноочаговых некрозов печеночной паренхимы.

Следует отметить, что в раннем послеоперационном периоде большое значение для профилактики тромбозов имеет поддержание адекватного объема циркулирующей крови (ОЦК). Применение коллоидных растворов для коррекции гиповолемии является более предпочтительным, чем использование больших объемов кристаллоидов. Коллоидные растворы способствуют мобилизации в сосудистое русло интерстициальной жидкости, которая аккумулируется в ходе оперативного вмешательства [7–9].

Кроме того, важную роль играет назначение далтепарина натрия под контролем АЧТВ. После успешной трансплантации показатели гемостаза (протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, антитромбин III) восстанавливаются в течение нескольких суток, и на 2-е–3-и сут после операции следует назначить низкомолекулярные гепарины. Показатели коагулограммы и, при необходимости, тромбоэластограммы анализируются ежедневно или чаще при тяжелых изменениях в системе гемостаза.

Дальтепарин натрия является эффективным средством для профилактики тромбозов в послеоперационном периоде, связывает антитромбин плазмы, вследствие чего подавляет некоторые факторы свертывания, в первую очередь фактор Ха, незначительно ингибирует образование тромбина, практически не влияет на время свертывания крови и оказывает слабо выраженное влияние на адгезию тромбоцитов.

Плохая функция трансплантата, массивная интраоперационная гемотрансфузия, послеоперационное кровотечение связаны с тяжелой послеоперационной коагулопатией и могут быть причиной тромбоза ВВ. Кроме того, предсуществующий тромбоз воротной вены, ее гипоплазия, также являются факторами риска.

В раннем послеоперационном периоде срочная хирургическая реваскуляризация является методом выбора лечения окклюзионного венозного и артериального тромбозов.

В случае развития неокклюзионных тромбозов ВВ, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, своевременная терапия с применением низкомолекулярного гепарина приводит к реканализации и сохранению трансплантата. Наш опыт показывает, что при развитии окклюзионного венозного тромбоза в поздние сроки (через 2,5 года после ОТП) консервативная терапия является оправданным методом лечения, исход которой – реканализация и сохранение трансплантата.

Выводы

Профилактика тромбозов позволяет добиться относительно низкого процента сосудистых осложнений, ранняя диагностика позволяет своевременно принять решение о тактике ведения пациентов, в том числе выставить показания к оперативному лечению и сохранить печеночный трансплантат.

Литература

1. Boraschi, P. Complications of orthotopic liver transplantation: imaging findings / P. Boraschi, F. Donati // *Abdom. Imaging*. – 2004. – Mar.-Apr., 29 (2). – P. 189–202.
2. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis / E. Pareja [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2010. – Oct., 42 (8). – P. 2970–2972.
3. Imaging of complications in liver transplantation / H.V. Nghiem [et al.] // *Radiographics*. – 1996. – Jul., 16 (4). – P. 825–840.
4. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time / G.D. Dodd [et al.] // *Radiology*. – 1994. – Sep., 192 (3). – P. 657–666.
5. Orons, P.D. Angiography and interventional procedures in liver transplantation / P.D. Orons, A.B. Zajko // *Am. Radiol. Clin. North.* – 1995. – May., 33 (3). – P. 541–558.
6. Vascular complications of liver transplantation: evaluation with gadolinium-enhanced MR angiography / D.B. Stafford-Johnson [et al.] // *Radiology*. – 1998. – Apr., 207 (1). – P. 153–160.
7. Boldt, J. Fluid management of patients undergoing abdominal surgery – more questions than answers / J. Boldt // *Eur. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 23. – P. 631–640.
8. Schroeder, R.A. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation / R.A. Schroeder, B.H. Collin, E. Tuttle-Newhall // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 438–441.
9. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation / M.T. de Boer Christensen [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 32–44.