

Роль постреперфузионного синдрома в формировании послеоперационных осложнений ортотопической трансплантации печени

Е.А. Киселева¹, Э.Ф. Ким², И.А. Ушакова³,
Г.П. Матвеев³, А.В. Вабищевич³

¹Отделение анестезиологии-реанимации ГКБ № 61, Москва

²Отделение трансплантации печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

³Отделение анестезиологии-реанимации I, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

В ретроспективном исследовании проанализировано влияние постреперфузионного синдрома на результаты ортотопической трансплантации печени 100 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация печени от живых родственных доноров, а также 12 реципиентов, которым была выполнена ретрансплантация печени. Между группами с постреперфузионным синдромом и без него отсутствовали статистически значимые различия в динамике лактата, уровней специфических ферментов, концентрации креатинина на 3-и сут после операции, а также в продолжительности послеоперационной ИВЛ. Не было обнаружено влияния развития ПРС на функциональное состояние трансплантата и течение раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: постреперфузионный синдром, ортотопическая трансплантация печени, функция трансплантата.

Role of postreperfusion syndrome in the formation of postoperative complications after orthotopic liver transplantation

E.A. Kiseliyova¹, E.F. Kim², I.A. Ushakova³, G.P. Matveev³, A.V. Vabishchevich³

¹Department of Anesthesiology-Resuscitation of Clinical Hospital № 61, Moscow

²Department of Liver Transplantation RSCS named after academician B.V. Petrovsky of Academy of Medical Sciences, Moscow

³Department of Anesthesiology-Resuscitation-I, RSCS named after academician B.V. Petrovsky of Academy of Medical Sciences, Moscow

The influence of postreperfusion syndrome on the results of orthotopic liver transplantation in 100 patients who underwent to liver transplantation from living related donors and 12 recipients who underwent to retransplantation of the liver was analyzed in the retrospective study. No statistically significant differences in the dynamics of lactate levels of specific enzymes, creatinine concentration at the third postoperative day, and duration of postoperative mechanical ventilation were detected between groups with and without the postreperfusion syndrome. In this retrospective observational study there was found no effect of postreperfusion syndrome on the functional state of the transplant and on the early postoperative course.

Key words: postreperfusion syndrome, orthotopic liver transplantation, graft function.

Введение

Периодом наибольшей гемодинамической нестабильности при ортотопической трансплантации печени (ОТП) является постреперфузионный период [1]. Пуск кровотока через транс-

плантат и восстановление кровотока по нижней полой вене довольно часто сопровождается развитием постреперфузионного синдрома (ПРС), основным проявлением которого является снижение САД на 30 % продолжительностью не менее 1 мин в течение первых 5 мин после

пуска кровотока [2]. Гипотония, связанная с низким периферическим сосудистым сопротивлением, может быть рефрактерной к фармакологической коррекции и сохраняться в течение нескольких часов [3, 4, 7].

Довольно долго считалось, что выраженный ПРС может стать причиной ранней дисфункции трансплантата и полиорганной недостаточности [2, 10, 11]. Нужно признать, что эти выводы носили скорее умозрительный характер. Специальные более поздние исследования дали неоднозначные результаты.

Nanashima и соавт. отмечали повышение уровня трансаминаз и лактата после реперфузии, а также достоверное увеличение уровня креатинина в раннем послеоперационном периоде в группе с ПРС [8]. Raugam-Burtz и соавт. [9] также обнаружили, что в группе с ПРС острая почечная недостаточность развивалась в 2 раза чаще. Khosravi и соавт. [6] не получили результатов, говорящих о различии в развитии послеоперационных осложнений, в том числе почечной дисфункции, между группами, но отметили увеличение сроков госпитализации пациентов с ПРС. В исследовании Nilmi и соавт. [5] отмечено, что в группе с ПРС чаще требовалась ретрансплантация, а средняя продолжительность ИВЛ была выше, как и время пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице.

С учетом вышеизложенного, мы сочли необходимым провести собственный анализ последствий развития ПРС, что и стало целью данного исследования.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов, которым выполнялась ОТП от живых родственных доноров

с ноября 2006 по март 2010 г. У двоих из них (возраста 16 лет и 34 года) имел место выраженный ПРС, потребовавший пролонгированного введения допмина в дозе до 5 мкг/(кг×мин), однако к моменту перевода в ОРИТ была достигнута гемодинамическая стабильность и дальнейший послеоперационный период протекал без особенностей, поэтому эти реципиенты были включены в исследуемую группу как реципиенты с ПРС и отдельно не рассматривались. Из исследования были исключены восемь реципиентов, у которых в раннем послеоперационном периоде возникли хирургические осложнения (один реципиент в возрасте до 1 года, трое в возрасте от года до 3 лет, один 4-летний пациент, один 9-летний и двое в возрасте от 25 до 45 лет; лишь у одного из них во время операции имело место развитие ПРС) и один 9-месячный пациент с развившейся в течение первых суток полиорганной недостаточностью (у него постреперфузионный период протекал гладко).

С учетом особенностей демографии, а именно того обстоятельства, что возрастные характеристики реципиентов охватывают практически весь жизненный цикл человека, для описания структуры исследуемой группы была применена классификация возрастных периодов, явившаяся результатом компиляции классификаций Bromley D. (1966), Birren J. (1964), а также принятой ООН (1998) (табл. 1, 2).

С целью исследования влияния ПРС на функциональное состояние трансплантата производился анализ динамики лактатамии после реперфузии и в течение первых 6 ч после окончания операции в группах с ПРС и без ПРС. Также проводились сравнение длительности ИВЛ и сравнение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, креатинина крови на 3-и сут и после операции в зависимости от развития ПРС. Оценка функции трансплантата осуществлялась по шкале MELD у реципиен-

Таблица 1. Классификация возрастных периодов

Группа	Название возрастного периода	Возраст пациентов
1	Грудной возраст	От 28 дней до 1 года
2	Раннее детство	От 1 года до 3 лет
3	Первый период детства	От 3 до 6 лет
4	Второй период детства	От 6 до 11 лет
5	Подростковый возраст	От 11 до 14 лет
6	Юность	От 14 до 18 лет
7	Ранняя взрослость	От 18 до 25 лет
8	Средняя взрослость	От 25 до 45 лет
9	Поздняя взрослость	От 45 до 60 лет

Таблица 2. Общая характеристика исследованных больных

Группа	Средний возраст, годы		Мужчины/женщины		n	Рост, см		Масса, кг	
	ПРС+	ПРС–	ПРС+	ПРС–		ПРС+	ПРС–	ПРС+	ПРС–
1	8±0,7 мес	8±0,8 мес	1/2	7/7	17	66±2,6	67±2,9	6,5±0,9	6,9±0,8
2	1,3±0,42	1,4±0,46	1/2	8/11	22	84±2,9	82±3,1	10,8±0,8	11,3±0,9
3	3,9±0,83	4±0,85	0/1	0/1	2	97±3,2	98±2,6	14,2±1,3	13,8±1,1
4	7,6±1,4	7,9±1,5	1/2	3/3	9	130± 4,2	129± 4,9	22,1±2,3	20,8±1,3
5	11,9±0,8	12,3±0,7	1/0	3/2	6	148± 4,6	149± 4,8	33,2±3,2	35,2±2,1
6	15,8±1,16	15,4±1,06	1/1	3/4	9	168± 2,9	166± 3,9	52,3±3,6	51,1±2,7
7	24,2±3,6	22±4,6	0/1	4/4	9	168± 4,0	169± 4,1	59,3±3,1	58,4±2,9
8	36,8±3,9	37,6±4,1	1/0	4/4	9	169± 3,6	168± 3,8	67,6±3,8	66,8±3,5
9	49±4,3	51±4,5	0/1	2/5	8	170± 3,6	169±4	69,3±3,6	68,7±2,8

Таблица 3. Общая характеристика больных, которым проводилась ретрансплантация печени

Группа	Возраст, лет	Масса, кг	Рост, см	Мужчины	Женщины
1	8 мес; 8 мес	6,2; 5,8	64; 62	1	1
2	1; 1; 1	6,0; 7,0; 10,0	80; 80; 74	1	2
3	3; 5	12; 14	92; 105	2	0
6	15	55	170	1	0
7	18; 18	53; 43	167; 160	0	2
8	29; 34	67; 34	174; 160	0	2

тов старше 12 лет с ПРС и без ПРС, поскольку оценка по шкале PELD учитывает соответствие физического развития возрасту и концентрацию альбумина в плазме – параметр, корригируемый в процессе заместительной терапии.

Отдельно было проанализировано развитие ПРС у группы реципиентов, которым была выполнена ретрансплантация печени в период с января 2000 г. по март 2010 г. (n=12) (табл. 3).

Полученные данные представлены в виде $x_{25}/x_{50}/x_{75}$, т.е. 25/50/75-й персентили. Для статистической обработки материала применялись методы непараметрической статистики: двусторонний вариант точного критерия Фишера, U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения изменения концентрации лактата в послереперфузионном периоде и через 6 ч после операции в группах с ПРС и без ПРС представлены в табл. 4, где Δ Lac 1 – разность между уровнем лактата в конце операции и уровнем лактата непосредственно после реперфузии, Δ Lac 2 – разность между уровнем лактата через 6–8 ч после операционного периода и уровнем лактата в конце операции (ввиду небольшого числа наблюдений были объедине-

ны результаты исследований групп с 3-й по 6-ю и с 7-й по 9-ю).

Отсутствие статистически достоверных отличий при использовании U-теста Манна–Уитни в группах с ПРС и без ПРС говорит об отсутствии влияния факта развития ПРС на утилизацию лактата неопеченью.

Результаты исследования прочих параметров, характеризующих течение послеоперационного периода, объединены для всех возрастных категорий (для удобства изложения и ввиду отсутствия статистически значимых различий значений каждого параметра между возрастными категориями) (табл. 5). Уровни специфических ферментов и концентрация креатинина отражены в виде единиц кратности относительно верхней границы нормы. Оценка функции трансплантата по MELD осуществлялась только для реципиентов старше 12 лет по причинам, указанным выше.

Применение U-критерия Манна–Уитни не выявило статистически значимых различий исследуемых параметров в группах с ПРС и без ПРС.

Было проанализировано развитие ПРС у группы реципиентов, которым потребовалась ретрансплантация печени. Всего было выполнено 12 ретрансплантаций, включая случаи неста-

Таблица 4. Динамика лактата в исследуемых группах в постреперфузионном и послеоперационном периодах

Группа	Δ Lac 1		P	Δ Lac 2		P
	ПРС+	ПРС–		ПРС+	ПРС–	
1	–0,88/0,5/1,7	–0,6/0,4/2,4	>0,5	–3,55–4,2/–5,72	–3,75/–4,15/–5,58	>0,5
2	–0,65/1,2/1,8	–0,75/1,4/2,1	>0,5	–3,5/–4,2/–5,5	–3,55/–4,3/–6,1	>0,5
3–6	–0,8/1,1/2,1	–0,7/1,4/2,2	>0,5	–3,45/–4,15/–5,9	–3,6/–4,2/–5,7	>0,5
7–9	–0,45/0,4/2,0	–0,4/0,6/2,1	>0,3	–3,35/–4,2/–6,1	–3,15/–4,2/–5,65	>0,5

Таблица 5. Основные параметры, характеризующие течение послеоперационного периода в исследуемых группах

Показатель	ПРС+	ПРС–	P
АСТ	3,25/3,45/5,7	1,7/2,28/5,0	0,3
АЛТ	6,8/10,75/17,9	4,0/9,7/13,57	0,36
ЩФ	0,6/0,7/0,9	0,6/0,8/0,95	0,74
ГГТ	1,3/1,85/2,54	1,5/2,2/3,2	0,42
Креатинин	0,8/1,23/1,42	0,9/1,15/1,5	0,51
MELD	18/21/23	19/22/24	0,42
Длительность ИВЛ, ч	4,5/6,5/16	7/10/14,5	0,39

Таблица 6. Характеристики первичной ОТП и последующей ретрансплантации

Возраст реципиента	Первичная ОТП		Ретрансплантация	
	Донор	Состояние гемодинамики	Состояние гемодинамики	Донор
8 мес	Родственник	Нестабильно до реперфузии	Нестабильно до реперфузии	Родственник
8 мес	Родственник	Нестабильно до реперфузии	Нестабильно до реперфузии	Труп
1 год	Родственник	Без осложнений	Нестабильно до реперфузии	Родственник
3 года	Родственник	Без осложнений	Нестабильно до реперфузии	Родственник
18 лет	Родственник	Без осложнений	Нестабильно до реперфузии	Труп
1 год	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Труп
1 год	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Родственник
15 лет	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Родственник
18 лет	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Родственник
29 лет	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Родственник
34 года	Родственник	Без осложнений	Без осложнений	Труп
5 лет	Родственник	ПРС	Без осложнений	Родственник

бильности гемодинамики в дореперфузионном периоде (n=5:3 ретрансплантации от живых родственных доноров и 2 с использованием трупного органа) (табл. 6).

Лишь в одном случае возникновения ПРС (2,3 % всех случаев возникновения ПРС за исследуемый период) потребовалась ретрансплантация; 91,7 % случаев дисфункции трансплантата, потребовавших ретрансплантации, не были связаны с возникновением ПРС. Применение двух-

стороннего точного критерия Фишера выявило отсутствие связи между развитием ПРС при первичной ОТП и проведением ретрансплантации ($P>0,6$).

Одним из критериев благоприятного течения постреперфузионного периода является динамика уровня лактата, концентрация которого к концу беспеченочного периода повышается в результате отсутствия метаболической функции печени. При адекватном функционировании

трансплантата в течение 4–5 ч формируется тенденция к снижению уровня накопленного и вновь образовавшегося лактата.

Более глобальная и, вероятно, более объективная оценка функции трансплантата по шкале MELD также не показала различий между группами с ПРС и без. Отсутствие различий длительности послеоперационной ИВЛ и концентрации креатинина между группами свидетельствует о том, что органная дисфункция после ОТП не обусловлена и не усугубляется развитием ПРС. Для более объективной оценки функции легких предпочтителен был бы анализ индекса оксигенации, который, к сожалению, по техническим причинам осуществить не удалось. В совокупности с заключением о том, что развитие ПРС не приводит к повышению вероятности необходимости ретрансплантации, общий вывод таков: развитие ПРС не влияет на исход ОТП.

Сопоставление результатов нашего исследования с данными литературы, вероятно, выглядит слишком оптимистично. Однако, отдавая себе отчет в некоторой пристрастности, напомним, что Khosravi и соавт. также не получили результатов, говорящих о различии в развитии послеоперационных осложнений, в том числе почечной дисфункции, между группами [6].

Возможно, изменение методологии привело бы к получению иных результатов, но в рамках данного ретроспективного обсервационного исследования не было обнаружено влияния развития ПРС на течение постреперфузионного и раннего послеоперационного периодов. По нашему мнению, следует продолжать детальное изучение причин и следствий ПРС, поскольку не до конца ясна роль таких факторов, как динамика, центральная и периферическая температура, периоперационное состояние легких, возможность применения различных режимов вентиляции, гемореологические сдвиги.

Литература

1. Анестезиологическое обеспечение трансплантации печени / А.В. Вабищевич [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 5. – С. 42–49.
2. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver / S. Aggarwal [et al.] // J. Crit. Care. – 1993. – 17. – P. 154–160.
3. Postreperfusion syndrome: Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation / S. Aggarwal [et al.] // Transplant. Proc. – 1987. – 19, Suppl. 3. – P. 54–55.
4. Double blind randomized controlled trial on the effects of mannitol on the postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantations / G. Dembo [et al.] // International J. Anaesthesia. – 2006. – 6. – P. 1–13.
5. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation / I. Hilmi [et al.] // Liver Transplant. – 2008. – 14. – P. 504–508.
6. Post-reperfusion Syndrome and Outcome Variables after Orthotopic Liver Transplantation / M.B. Khosravi [et al.] // Int. J. Org. Transplant. Med. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 115–120.
7. The effect of methylene blue on the hemodynamic changes during ischemia reperfusion injury in orthotopic liver transplantation / H. Koelzow [et al.] // Anesth. Analg. – 2002. – 94. – P. 824–829.
8. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an Australian liver transplantation center / A. Nanashima [et al.] // J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg. – 2001. – 8 (6). – P. 557–563.
9. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors / C. Paugam-Burtz [et al.] // Liver Transpl. – 2009. – May, 15 (5). – P. 522–529.
10. Mannitol dose-dependently attenuates lung reperfusion injury following liver ischemia reperfusion: a dose-response study in an isolated perfused double-organ model / A.A. Weinbroum [et al.] // Lung. – 2002. – 180. – P. 327–338.
11. Cholestatic jaundice after hepatic transplantation: a nonimmunologically mediated event / J.W. Williams [et al.] // Am. J. Surg. – 1986. – 151. – P. 65–70.