

## Особенности ведения ортотопической трансплантации печени у больных циррозом печени и тяжелой формой гемофилии А

А.В. Шабунин<sup>1,2</sup>, П.А. Дроздов<sup>✉1,2</sup>, О.Н. Левина<sup>1</sup>, Э.А. Лиджиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ,

125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5;

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,

125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),

119991, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

✉ Автор, ответственный за переписку: Павел Алексеевич Дроздов, канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека ГКБ им. С.П. Боткина; ассистент кафедры хирургии РМАНПО, [dc.drozdov@gmail.com](mailto:dc.drozdov@gmail.com)

### Аннотация

В представленных клинических наблюдениях больным с декомпенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, с устойчивым вирусологическим ответом после противовирусной терапии и тяжелой степенью гемофилии А выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Объем интраоперационной кровопотери и течение ближайшего послеоперационного периода на фоне заместительной терапии рекомбинантным VIII фактором свертывания крови не отличался от других реципиентов печеночного трансплантата ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. В отдаленном послеоперационном периоде у больных нормализовался уровень VIII фактора свертывания крови, что позволило отменить заместительную терапию.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гемофилия А, ортотопическая трансплантация печени

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Шабунин А.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Лиджиева Э.А. Особенности ведения ортотопической трансплантации печени у больных циррозом печени и тяжелой формой гемофилии А. *Трансплантология*. 2023;15(3):341–346. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-341-346>

## Peculiarities of orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis and severe hemophilia A

A.V. Shabunin<sup>1,2</sup>, P.A. Drozdov<sup>✉1,2</sup>, O.N. Levina<sup>1</sup>, E.A. Lidzhieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin,  
5 2-nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284 Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1 Bldg. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993 Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia

✉Corresponding author: Pavel A. Drozdov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organ and/or Tissue Transplantation, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Assistant of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, dc.drozdov@gmail.com

### Abstract

*In the presented clinical case reports, patients with decompensated liver cirrhosis resulted from chronic viral hepatitis C, being stable responders to antiviral therapy and having severe hemophilia A, underwent orthotopic liver transplantation from a post-mortem donor. The volume of intraoperative blood loss and the course of the immediate postoperative period on the background of the replacement therapy with recombinant VIII coagulation factors did not differ from other liver transplant recipients of the City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin. In the late postoperative period, the level of coagulation factor VIII returned to normal in patients, which made it possible to cancel the replacement therapy.*

**Keywords:** liver cirrhosis, hemophilia A, orthotopic liver transplantation

### CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest  
The study was performed without external funding

**For citation:** Shabunin AV, Drozdov PA, Levina ON, Lidzhieva EA. Peculiarities of orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis and severe hemophilia A. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):341–346. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-341-346>

FVIII – фактор свертывания крови VIII

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

### Введение

Гемофилия А представляет собой генетически детерминированное рецессивное X-сцепленное нарушение свертываемости крови, вызванное дефицитом антигемофильного глобулина (фактора свертывания крови VIII, FVIII) [1], который синтезируется клетками почек, селезенки, макрофагами, клетками костного мозга, однако основным источником циркулирующего FVIII являются эндотелиальные клетки периферических сосудов сплетений печени [2, 3]. В литературе выделяется «печеночный» и «внепеченочный» пул фактора VIII [2], нормальная концентрация фактора составляет 50–100%. До середины 1980-х годов терапия у больных с гемофилией заключалась в трансфузии компонентов крови, что в ряде случаев приводило к инфицированию вирусами гепатитов В и С, с последующим развитием терминальной стадии заболеваний печени

[4]. Пациенты с гемофилией, инфицированные HCV, имеют более высокий риск развития терминальной стадии заболевания печени с риском декомпенсации 1,7% через 10 лет и 10,8% – через 20 лет [5]. Единственным радикальным методом лечения цирроза печени является трансплантация [6, 7], и хотя наличие нарушения свертывания может негативно влиять на течение раннего и позднего послеоперационного периода после трансплантации печени, отсутствие генетического дефекта у донора органа может положительно сказываться на течении гемофилии.

### Клинические наблюдения

Пациент Ф., 1969 г.р.; в роддоме диагностирована гемофилия А, тяжелая форма (FVIII менее 1%). В последующем в связи с рецидивирующими кровотечениями, гемартрозами, анемией 1–2 раза в месяц проводились трансфузии компонентов крови. С 2004 года проводилась заместительная терапия

препаратами FVIII в дозе 2000 МЕ через день. Впервые antiHCV выявлены в 1999 году. В 2005 году на протяжении 5 месяцев проводилась противовирусная терапия пегилированным интерфероном по 1 млн через день, прерванная из-за выраженной тромбоцитопении до достижения вирусологического ответа. С 2005 по 2006 год 23 раза госпитализировался с обострением геморрагического синдрома: 2 раза – гемартроз правого голеностопного сустава, 3 раза – гемартроз правого локтевого сустава, 3 раза – гемартроз правого коленного сустава, 1 раз – носовое кровотечение, 3 раза – гемартроз правого тазобедренного сустава, 4 раза – гемартроз левого голеностопного сустава, 3 раза – макрогематурия, 2 раза – гемартроз правого плечевого сустава, 2 раза – кровотечение из десен.

В 2006 году впервые диагностировано варикозное расширение вен пищевода. В 2007 году при эластографии печени диагностирован фиброз F4 по METAVIR. В 2007 и 2009 году проводились повторные курсы противовирусной терапии пегилированным интерфероном- $\alpha$ -2а. В 2010 году выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода. Курсы прямой противовирусной терапии проводились в 2011–2013 гг., достигнут вирусологический ответ. В 2015 году по поводу кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка перенес операцию Пациоры, далее в 2016–2017 гг. выполнялись эндоскопические лигирования вен пищевода по поводу рецидива пищевого варикоза.

В июне 2021 года впервые обратился в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ для решения вопроса о трансплантации печени. Установлен диагноз «Цирроз печени» в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) класс В по Child–Pugh–Turcott, MELD 12. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 3-й ст. При обследовании не выявлено противопоказаний для оперативного лечения, включен в лист ожидания трансплантации печени. В июле 2021 года по поводу варикозного расширения вен пищевода 3-й степени выполнено плановое эндоскопическое лигирование. 01.02.2022 года выполнена ортотопическая трансплантация трупной печени. В периоперационном периоде проводилась следующая заместительная терапия: FVIII 4000 МЕ, далее FVIII 2000 МЕ ежедневно.

Интраоперационная кровопотеря составила 800 мл. Неосложненное течение послеоперационного периода. Выписан на 8-й послеоперационный день. Иммуносупрессивная терапия пролонгированной формой ингибитора кальциневрина в монорежиме. Последнее введение FVIII 03.2022 года. Далее при динамическом наблюдении уровень FVIII нормализовался и в течение 18 месяцев наблюдения находится на уровне 50%.

Пациент Б., 1973 г.р. в детстве диагностирована тяжелая форма гемофилии А (FVIII менее 1%), по поводу чего неоднократно проводилась трансфузия

компонентов крови. Далее находился на заместительной терапии FVIII с месячной потребностью 45000 МЕ. Хронический вирусный гепатит С впервые диагностирован в 1989 году, противовирусная терапия не проводилась. В 2018 году диагностирован цирроз печени, портальная гипертензия. В 2019 году неоднократно находился в различных стационарах по поводу рецидивирующих кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. В 2020 году прошел противовирусную терапию даклатасвиром и софосбувиром с развитием устойчивого вирусологического ответа. В 2019 году впервые госпитализирован в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ с симптомами декомпенсации цирроза печени. Установлен диагноз: цирроз печени в исходе ХВГС класс В по Child–Pugh–Turcott, MELD 17. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 2-й ст. Спленомегалия, гиперспленизм, тромбоцитопения ( $45 \times 10^9/\text{л}$ ). Гепатоцеллюлярная недостаточность (гипопротромбинемия, гипоальбуминемия, паренхиматозная желтуха легкой степени). Печеночная энцефалопатия 1-й ст по West–Haven. Гемофилия А, тяжелая форма. На фоне консервативной терапии достигнута положительная динамика, обследован и включен в лист ожидания трансплантации трупной печени. В связи с высоким риском кровотечений выставлены показания для проведения трансъюглярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования и одномоментной эмболизации селезеночной артерии (рис. 1).

В сентябре 2021 года выполнена установка TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (рис. 1).

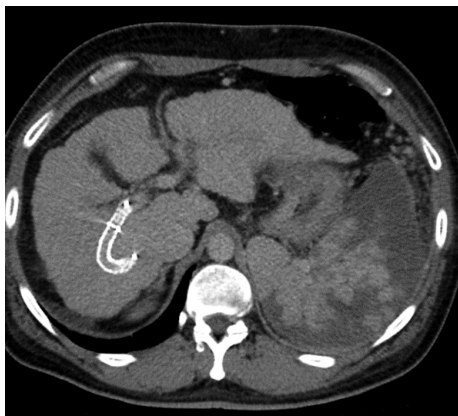


Рис. 1. Портограмма, установка TIPS. Сформирован внутрипеченочный анастомоз между системой воротной вены и правой печеночной веной

Fig. 1. Portogram, TIPS placement. Intrahepatic anastomosis between the portal vein system and the right hepatic vein has been formed

Через 3 месяца после вмешательства при КТ ОБП определяется портосистемный шунт в типичном месте, признаки нарушения кровоснабжения селезенки (рис. 2). Клинически через 2 недели после вмешательства определяется повышение уровня

тромбоцитов до  $80 \times 10^9/\text{л}$ , с последующей его нормализацией через 6 недель ( $167 \times 10^9/\text{л}$ ).



**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Портосистемный шунт в типичном месте. Послеоперационные изменения селезенки

**Fig. 2.** Multislice spiral computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Portosystemic shunt in a typical location. Postoperative abnormalities in the spleen

В апреле 2022 года выполнена ортотопическая трансплантация. Использовалась следующая схема заместительной терапии – введение концентрата FVIII 8000 ME, далее FVIII 2000 ME ежедневно.

Интраоперационная кровопотеря составила 1200 мл. Неосложненное течение раннего послеоперационного периода. Выписка на 10-й послеоперационный койко-день. Иммуносупрессивная терапия пролонгированной формой ингибитора кальциневрина в монорежиме. Далее при динамическом наблюдении уровень фактора VIII нормализовался и в настоящее время находится на уровне 60%.

### Обсуждение

Развитие заместительной терапии рекомбинантным фактором произвело революцию в лечении гемофилии. В настоящее время проведение оперативных вмешательств различной продолжительности и сложности у пациентов с гемофилией не сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. В представленных нами клинических наблюдениях больным проводились неоднократные мини-инвазивные и открытые хирургические вмешательства, не сопровождавшиеся интраоперационными кровотечениями. Тем не менее, учитывая, что прогрессирование цирроза печени неизбежно приводит к усугублению коагулопатии и тромбоцитопении,

риск развития геморрагических осложнений у данных больных был крайне высок.

Единственным радикальным способом лечения данных пациентов является ортотопическая трансплантация печени. В мировой литературе на сегодняшний день нет рекомендаций по ведению реципиентов с гемофилией в периоперационном периоде, однако есть публикации, подтверждающие целесообразность трансплантации этим больным. В исследовании S. Yokoyama et al. (2011) реципиенты с гемофилией А и циррозом печени в исходе ХВГС без коинфекции ВИЧ имели сравнимые отдаленные результаты с общей популяцией реципиентов печени [8]. Как сообщают авторы, у всех пациентов уровни факторов свертывания повысились до нормальных значений уже через 72 часа после операции, и потребности в заместительной терапии ни у одного из реципиентов более не возникало. Аналогично и в серии клинических наблюдений С. Alonso Madrigal и et al. (2018), как трое больных с гемофилией А, так и пациент с болезнью Виллебранда 3-го типа, после трансплантации печени не нуждались в заместительной терапии [9]. В обсервационном исследовании M.V. Ragni et al. (2018), как и в работах вышеупомянутых авторов, отмечается, что на фоне приема современной заместительной терапии рекомбинантными факторами свертывания, наличие гемофилии не оказывает значимого влияния на результат трансплантации печени. Посттрансплантационная выживаемость была значимо ниже только в группе ВИЧ-инфицированных реципиентов с гемофилией, однако она не отличалась от отдаленной выживаемости у ВИЧ-инфицированных больных без гемофилии [10].

Таким образом, исходя из литературных данных и представленных нами клинических наблюдений при использовании заместительной терапии препаратами фактора VIII операция по ортотопической трансплантации печени у данных больных не сопряжена с дополнительными техническими сложностями и не приводит к увеличению объема интраоперационной кровопотери и послеоперационных осложнений. Важной особенностью течения послеоперационного периода явилась нормализация уровня VIII фактора свертывания крови и отсутствие потребности в проведении заместительной терапии.

## Заключение

При развитии цирроза печени у больных с гемофилией А ортотопическая трансплантация печени не сопряжена с дополнительными рисками кровотечения при применении препаратов

FVIII. Помимо коррекции портальной гипертензии и разрешения симптомов печеночной недостаточности, возможно восстановление концентрации в крови антигемофильного глобулина с последующим отказом от проведения заместительной терапии.

## Список литературы/References

1. Marchioro TL, Hougie C, Ragde H, Epstein RB, Thomas ED. Hemophilia: role of organ homografts. *Science*. 1969;163(3863):188–190. PMID: 4883723 <https://doi.org/10.1126/science.163.3863.188>
2. Pradhan-Sundt T, Gudapati S, Kaminski TW, Ragni MV. Exploring the complex role of coagulation factor VIII in chronic liver disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(3):1061–1072. PMID: 33705963 <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.014>
3. Arruda VR. The search for the origin of factor VIII synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A. *Haematologica*. 2015;100(7):849–850. PMID: 26130509 <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.129858>
4. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):1–8. PMID: 14962214 <https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2003.00828.x>
5. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
6. McCarthy M, Gane E, Pereira S, Tibbs CJ, Heaton N, Rela M, et al. Liver transplantation for haemophiliacs with hepatitis C cirrhosis. *Gut*. 1996;39(6):870–875. PMID: 9038673 <https://doi.org/10.1136/gut.39.6.870>
7. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н. и др. Программа трансплантации печени в Боткинской больнице. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(2):23–30. Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Bedin VV, Drozdov PA, Levina ON, et al. Liver transplant program at Botkin Hospital. Experience of 100 surgeries. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(2):23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-23-30>
8. Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS, Heneghan M, O'Grady J, Rela M, et al. Outcome of liver transplantation for haemophilia. *HPB (Oxford)*. 2011;13(1):40–45. PMID: 21159102 <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00237.x>
9. Alonso Madrigal C, Dobón Rebollo M, Laredo de la Torre V, Palomera Bernal L, García Gil FA. Liver transplantation in hemophilia A and von Willebrand disease type 3: perioperative management and post-transplant outcome. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(8):522–526. PMID: 29931985 <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5204/2017>
10. Ragni MV, Humar A, Stock PG, Blumberg EA, Eghtesad B, Fung JJ, et al. Hemophilia liver transplantation observational study. *Liver Transpl*. 2017;23(6):762–768. PMID: 27935212 <https://doi.org/10.1002/lt.24688>



## Информация об авторах

**Алексей Васильевич  
Шабунин**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>, [shabunin-botkin@mail.ru](mailto:shabunin-botkin@mail.ru)  
40% – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**Павел Алексеевич  
Дроздов**

канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; ассистент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8016-1610>, [dc.drozdov@gmail.com](mailto:dc.drozdov@gmail.com)  
25% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи, лечение больных

**Оксана Николаевна  
Левина**

канд. мед. наук, заведующий отделением гастроэнтеропанкреатологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>, [levinaoks@mail.ru](mailto:levinaoks@mail.ru)  
25% – лечение больных, написание и редактирование рукописи

**Эльза Анатольевна  
Лиджиева**

студент 6 курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>, [lidjieva99@mail.ru](mailto:lidjieva99@mail.ru)  
10% – сбор и статистическая обработка материала

## Information about the authors

**Aleksey V. Shabunin**

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head Physician, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Head of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>, [shabunin-botkin@mail.ru](mailto:shabunin-botkin@mail.ru)  
40%, the concept and design of the study, approval of the final version of the manuscript

**Pavel A. Drozdov**

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organ and/or Tissue Transplantation, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Assistant of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-8016-1610>, [dc.drozdov@gmail.com](mailto:dc.drozdov@gmail.com)  
25%, concept and design of the study, writing and editing the manuscript, treatment of patients

**Oksana N. Levina**

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastrohepatopancreatoenterology, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>, [levinaoks@mail.ru](mailto:levinaoks@mail.ru)  
25%, treatment of patients, writing and editing the manuscript

**Elza A. Lidzhieva**

a 6-year Student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>, [lidjieva99@mail.ru](mailto:lidjieva99@mail.ru)  
10%, data collection and statistical processing of the material

Статья поступила в редакцию 11.05.2023;  
одобрена после рецензирования 30.05.2023;  
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on May 11, 2023;  
approved after reviewing May 30, 2023;  
accepted for publication June 28, 2023