

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-45-53

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПЕЧЕНИ

Готье С.В.^{1, 2}, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}, Попцов В.Н.^{1, 2}, Корнилов М.Н.¹, Ярошенко Е.Б.¹, Погребниченко И.В.^{1, 2}, Мойсюк Л.Я.¹, Сушков А.И.¹, Малиновская Ю.О.¹, Цой Д.Л.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Цель данного исследования – изучить выживаемость больных и трансплантатов в зависимости от диагноза первичного заболевания, наличия ранней дисфункции трансплантата, причины летальности на разных сроках, проанализировать результаты ретрансплантаций. **Материалы и методы.** С декабря 2004 года по июнь 2014 года в ФНЦТИО было выполнено 192 трансплантации печени от доноров с диагнозом «смерть мозга» 186 реципиентам в возрасте от 5 лет до 71 года. В структуре показаний к трансплантации на первом месте по частоте находился цирроз печени, чаще всего в исходе гепатита С, затем гепатоцеллюлярная карцинома, дисфункция трансплантата печени и другие заболевания. **Результаты и обсуждение.** Однолетняя выживаемость реципиентов составляет 89,5%, трансплантатов – 87,7%, трехлетняя – 87 и 84,6%, пятилетняя – 83,5 и 83,0% соответственно. Периоперационная летальность составила 8%, отдаленная – 5,9%. Основной причиной смерти в раннем послеоперационном периоде являлись первично не функционирующие трансплантаты (ПНФТ) – 66,7% потерь, в отдаленном – одинаково часто (36,4% потерь) злокачественные новообразования и инфекции. Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ), включая ПНФТ, статистически значимо снижает выживаемость в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,0002$). Однако у большинства больных РДТ обратима и в этом случае в дальнейшем не влияет на выживаемость. При использовании трансплантата от стандартного донора частота РДТ была статистически значимо меньше – 21,2%, чем при расширении критериев – 40,6% ($p = 0,0431$), а частота ПНФТ составила 0,0 и 8,5%, соответственно ($p = 0,0835$). Пятилетняя выживаемость при трансплантации по поводу ГЦК значимо ниже, чем при наличии других показаний – 40,8% ($p = 0,003$). **Заключение:** выживаемость реципиентов после трансплантации печени в нашем центре на сроке до 10 лет сопоставима с результатами мировых регистров.

Ключевые слова: трансплантация печени, выживаемость, ранняя дисфункция трансплантата, первично не функционирующий трансплантат, ретрансплантация, гепатоцеллюлярная карцинома.

LONG-TERM OUTCOMES OF DECEASED DONOR LIVER TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 2}, Moysyuk Y.G.^{1, 2}, Poptsov V.N.^{1, 2}, Kornilov M.N.¹, Yaroshenko E.B.¹, Pogrebniichenko I.V.^{1, 2}, Moysyuk L.Ya.¹, Sushkov A.I.¹, Malinovskaya Yu.O.¹, Tsoy D.L.¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and Artificial Organs of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim of the study was to evaluate patient and graft survival after liver transplantation (LT) and to determine if primary disease diagnosis, early graft dysfunction or other factors affect it. Furthermore, we analyzed the reasons of short-term and long-term deaths or retransplantations. **Materials and methods.** 192 LTs from donors with brain death were performed from December 2004 until June 2014. Recipient age varied from 5 to 71 years. Most frequent diagnosis was liver cirrhosis (mainly due to hepatitis C), then hepatocellular carcinoma (HCC), liver graft dysfunction, etc. **Results and discussion.** 1-year patient survival is 89.5%, graft survival is 87.7%, 3-year – 87% and 84.6%, respectively, and 5-year – 83.5% and 83.0%, respectively. Early mortality (in first 30 days after transplantation) was 8%, long-term mortality – 5.9%. Primary non-function graft (PNF) was the reason of 66.7% early deaths. In the long term, infections and oncology were the reasons of death with the same frequency – 36.4%. Early graft dysfunction including primary non-function significantly decreases short term survival ($p = 0.0002$). Nevertheless, in the majority of cases graft function improves and doesn't affect survival. Donor factors

play role in outcomes: early dysfunction is higher (40.6%) in extended criteria donor group than in standard donor group ($p = 0.0431$). PNF has the same trend – 8.5% and 0.0%, respectively, but without significance ($p = 0.0835$). 5-year survival is remarkably lower in HCC group 40.8% ($p = 0.003$) than in other groups. **Conclusion:** survival after liver transplantation in our Center is comparable with the results of the world’s centers.

Key words: liver transplantation, survival, primary graft dysfunction, retransplantation, hepatocellular cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Первая трансплантация печени в нашем центре, называвшемся тогда «НИИ трансплантологии и искусственных органов», была выполнена его директором академиком В.И. Шумаковым 27 февраля 1990 г. больной с гигантской злокачественной опухолью печени. Операция прошла успешно, больная была выписана и представлена в апреле того же года на заседании Московского общества хирургов, однако погибла через несколько месяцев в результате рецидива опухоли. В последующие два года были выполнены еще 12 операций, но ни в одном наблюдении не было получено долгосрочного выживания реципиента. В силу неудовлетворительных результатов и других причин объективного и субъективного характера операции были прекращены на длительное время.

Современная история трансплантации трупной печени в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (ФНЦТМО) берет свое начало с декабря 2004 г., когда программа была возобновлена, и стабильно развивается с использованием современных технологий и достижением хороших непосредственных и отдаленных результатов. Пер-

вая больная, оперированная В.И. Шумаковым в 2004 году, перенесла успешную ретрансплантацию через 5 лет и в настоящее время жива с хорошей функцией второго трансплантата.

При сохраняющейся тенденции к ежегодному росту количества трансплантаций печени в России с использованием ресурсов как прижизненного, так и посмертного донорства, в 2013 г. силами 15 центров было выполнено 273 трансплантации (1,9 на млн населения) (рис. 1). Эти сведения гово-

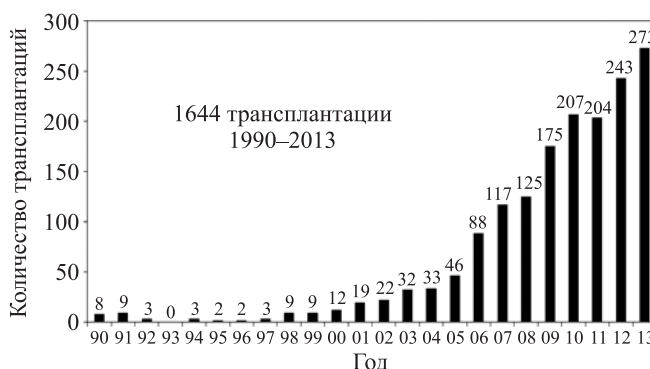


Рис. 1. Развитие трансплантации печени в России (количество операций в год)

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Федеральный научный центр им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадиевич* – д. м. н., заведующий отделом клинической трансплантологии и отделением трансплантации печени и почки того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Корнилов Максим Николаевич* – к. м. н., врач-хирург того же центра. *Ярошенко Екатерина Борисовна* – к. м. н., врач-терапевт того же центра. *Погребниченко Игорь Викторович* – к. м. н., заведующий отделением координации органного донорства того же центра; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Леонид Янович* – врач-реаниматолог того же центра. *Сушков Александр Игоревич* – научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра. *Малиновская Юлия Олеговна* – врач-терапевт того же центра. *Цой Дмитрий Львович* – клинический ординатор того же центра.

Для корреспонденции: Мойсюк Ян Геннадиевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. +7 (963) 644-96-31. E-mail: moysyuktrans@list.ru.

Gautier Sergey Vladimirovich – Director V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – Head of Liver and Kidney transplantation Division, at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – prof., Head of Anesthesia and Intensive Care Department at the same center; professor of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Kornilov Maksim Nikolaevich* – surgeon at the same center. *Yaroshenko Ekaterina Borisovna* – physician at the same center. *Pogrebniuchenko Igor Viktorovich* – head of the Organ Procurement unit at the same center; fellow of Chair of Transplantology and Artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Leonid Yanovich* – intensivist at the same center. *Sushkov Aleksandr Igorevich* – research fellow at the same center. *Malinovskaya Yulija Olegovna* – physician at the same center. *Tsoy Dmitriy Lvovich* – intern at the same center.

For correspondence: Moysyuk Yan Gennadievich. Address: 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel: +7 (963) 644-96-31. E-mail: moysyuktrans@list.ru.

рсят об освоении и постепенном практическом распространении методики, но не содержат данных о клинической эффективности. Только 6 центров выполнили 20 и более пересадок за предыдущий год, и только 3 из них располагают опытом более 100 операций и сроками наблюдения до 10 лет и более [1–4].

С точки зрения оценки клинической эффективности и терапевтической значимости метода трансплантации печени, а также определения путей улучшения непосредственных и отдаленных результатов представляется важным и своевременным анализ 10-летнего опыта нашего центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены результаты 192 трансплантаций трупной печени у 186 больных, выполненных в ФНЦТИО за период с декабря 2004 года по июнь 2014 года (рис. 2).

В том числе были выполнены: одна одномоментная трансплантация печени и поджелудочной железы, две – печени и почки, 12 ретрансплантаций, 6 сплит-трансплантаций расширенной правой доли. Наиболее частым показанием к трансплантации печени явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита (рис. 3). В структуре вирусных гепатитов преобладал гепатит С, в 15 наблюдениях на фоне вирусного гепатита имела место гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), послужившая ведущим показанием к операции (рис. 4).

Демографические характеристики реципиентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Медиана	[25%; 75%]	Min–Max
Возраст на момент операции, лет	43	31; 53	5–71
Возраст детей (<18 лет, n = 11), лет	13	10; 15	5–17
Пол, n (%)	Жен. – 110 (57,3) Муж. – 82 (42,7)		
MELD, баллы	18	12; 23	6–40
Срок наблюдения, мес.	26	10; 58	1–114

Орган для трансплантации во всех наблюдениях получали от доноров в возрасте от 18 лет до 71 года (37,7 ± 13,7 года) со смертью мозга (рис. 5). Консервацию осуществляли раствором НТК. Медиана срока холодовой ишемии составила 412 минут, при интерквартильном размахе – [352; 480], минимальном и максимальном значении 205 и 763 мин соответственно.

При выполнении операции использовались различные методики кавальной реконструкции (рис. 6). Время тепловой ишемии трансплантата колебалось в пределах 19–81 мин при медиане 39 мин и интерквартильном размахе [33; 45].

В 79 наблюдениях трансплантация печени выполнена по классической методике с резекцией позадипеченочного отдела нижней полой вены, в остальных 113 – с сохранением нижней полой вены в различных вариантах. Все операции выполнены без обходного вено-венозного шунтирования. Выбор методики определялся конкретной интраопера-

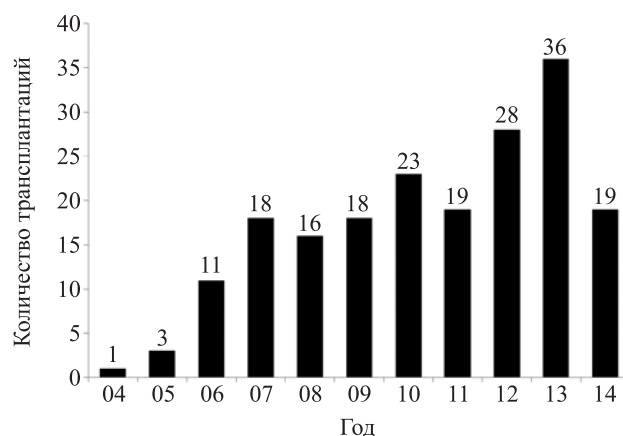


Рис. 2. Развитие программы трансплантации печени в ФНЦТИО (количество операций в год)

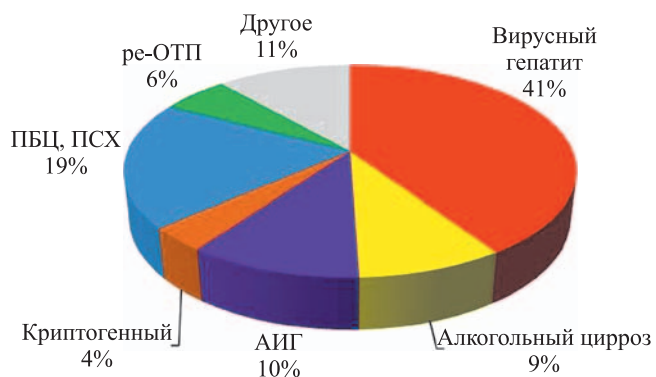


Рис. 3. Показания к трансплантации печени. АИГ – аутоиммунный гепатит; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ПСХ – первичный склерозирующий холангит

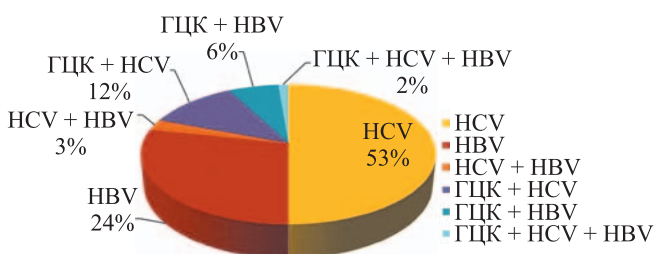


Рис. 4. Структура циррозов вирусной этиологии, послуживших показанием к трансплантации печени. HCV – hepatitis C virus; HBV – hepatitis B virus; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

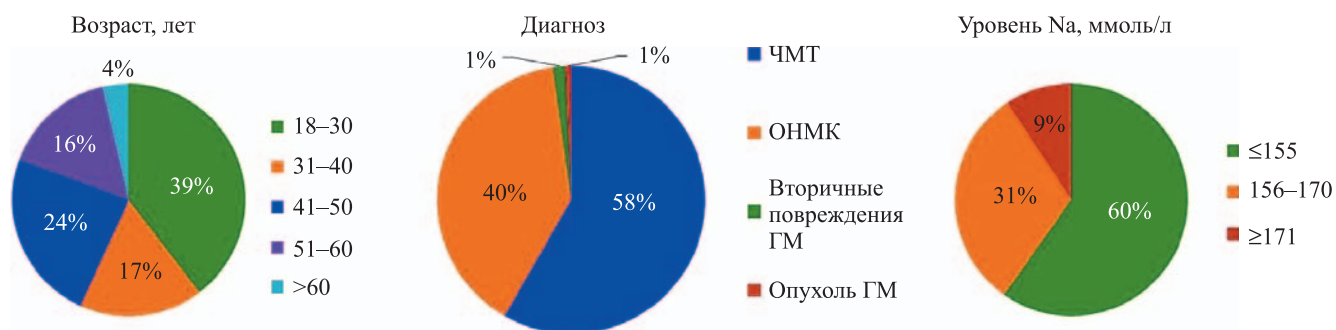


Рис. 5. Характеристики доноров. ЧМТ – черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГМ – головной мозг

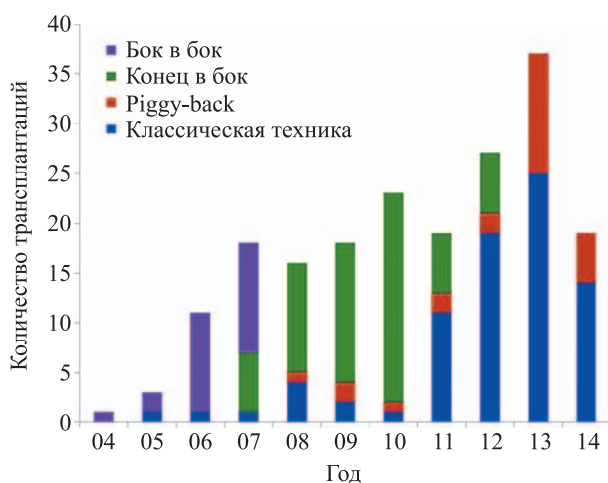


Рис. 6. Использованные методики кавальной реконструкции при трансплантации печени

ционной ситуацией; 12 ретрансплантаций печени в раннем и отдаленном сроке после первой операции (от 2 суток до 13 лет) выполнены как после трансплантации трупной печени (n = 6), так и после трансплантации от живого родственного донора (n = 6).

Для определения ранней дисфункции трансплантата (РДТ) пользовались критериями, предложенными в 2010 году Olthoff и соавт. [5]:

- уровень билирубина более 170 мкмоль/л на 7-й день после трансплантации;
- МНО более 1,6 на 7-й день после трансплантации;
- максимальный уровень аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более 2000 МЕ/мл в течение первых 7 дней после трансплантации.

Диагноз РДТ считался установленным, когда положительным был хотя бы один из приведенных критериев.

Первично не функционирующим трансплантатом (ПНФТ) считали трансплантат с тяжелой (необратимой) степенью РДТ, утраченный (ретрансплантация или смерть пациента) в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями (тромбозы, билиарные осложнения, кровотечения и др.) или острым отторжением.

Статистические методы расчета выживаемости и других показателей

Для описания количественных данных первоначально с помощью критерия Лиллиефорса проводили проверку на нормальность распределения. Распределение считали нормальным при $p > 0,01$, далее рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) и представляли данные в виде $M \pm SD$. Для ненормально распределенных количественных данных указывали медиану, интерквартильный размах, а также максимальное и минимальное значения.

Для сравнения групп количественных данных во всех случаях независимо от распределения использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот наблюдаемых признаков в группах везде использован точный критерий Фишера.

Выживаемость реципиентов и трансплантатов рассчитывали по методу Каплана–Мейера. При сравнении выживаемости в двух группах пользовались Log-rank-тестом, при сравнении выживаемости в 3 и более группах использовали критерий Хи-квадрат.

При всех сравнениях различия считали достоверными при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выживаемость больных и трансплантатов

На момент написания статьи живы 160 (86%) реципиентов, умерли на различных сроках 26. Из 192 трансплантатов продолжают функционировать 160 (83,3%), утрачено 32: 26 в связи со смертью больного и 6 в связи с ретрансплантацией. Актуаральная выживаемость трансплантатов и реципиентов приведена на рис. 7 и 8. Кривые выживаемости показывают, что основные потери как больных, так и трансплантатов приходятся на первый месяц после операции: 57,7 и 63,3% потерь соответственно.

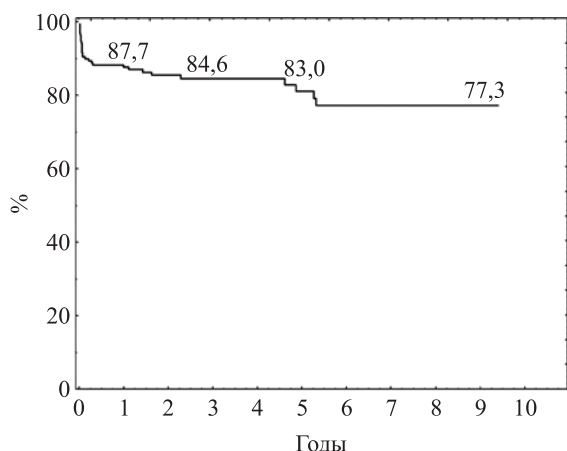


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов

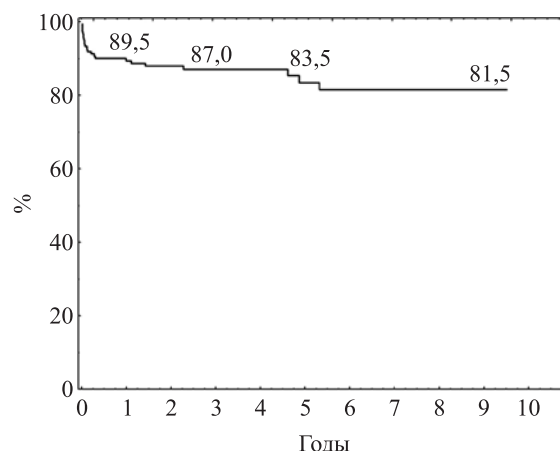


Рис. 8. Выживаемость реципиентов

Данные о причинах периоперационной (до 30 дней) и отдаленной летальности представлены в табл. 2 и 3.

ладали злокачественные новообразования (36,4%) и инфекции (36,4%).

Таблица 2

Причины периоперационной летальности (до 30 дней)

Причина смерти	n
ПНФТ	10
Отек головного мозга	1
Кровотечение из ВРВП	1
Легочные и кардиальные	2
Молниеносный сепсис	1

Примечание. ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода.

Таблица 3

Причины отдаленной летальности

Причина смерти	n	Срок, мес.
ОНМК	1	1,5
Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ)	1	3
Фиброзирующий холестагический гепатит С	1	3,5
Холангиогенный сепсис	2	4,5 и 25
Туберкулез	1	17
Сепсис неуточненной этиологии	1	63
Рецидив ГЦК	2	12 и 13
Рецидив нейроэндокринной опухоли	1	50
Лимфома	1	55

В раннем послеоперационном периоде умерли 15 больных (8,1%), причем основной причиной неблагоприятных исходов стал ПНФТ – в 10 (66,7%) наблюдениях. Частота ПНФТ, по нашим данным, составила 5,7% (11 из 192 трансплантатов).

В более отдаленные сроки от 1,5 до 55 месяцев после операции умерли 11 (5,9%) пациентов. В структуре причин отдаленной летальности преоб-

Клиническое значение ранней дисфункции трансплантата

Ранняя дисфункция трансплантата (РДТ), включая 11 (5,7%) случаев первично не функционирующего трансплантата (ПНФТ), имела место в 65 наблюдениях (33,9%) и статистически достоверно отрицательно влияла на выживаемость реципиентов (рис. 9).

Не вызывает сомнения, что РДТ является независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации, особенно в раннем послеоперационном периоде. На фоне РДТ риск потери трансплантата увеличивается в 5,6 раза за счет случаев ПНФТ в отсутствие urgentной успешной ретрансплантации. Однако у большинства больных РДТ обратима и в этом случае в дальнейшем не влияет на выживаемость (рис. 10).

В связи с установленным фактом выраженного отрицательного влияния РДТ на непосредственные

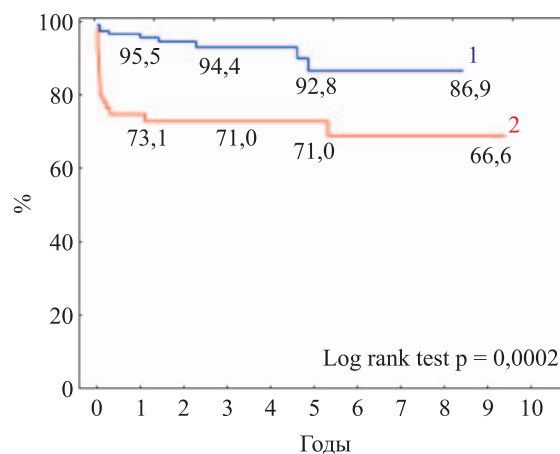


Рис. 9. Выживаемость пациентов в зависимости от начальной функции трансплантата. 1 – пациенты без РДТ; 2 – пациенты с РДТ, включая ПНФТ

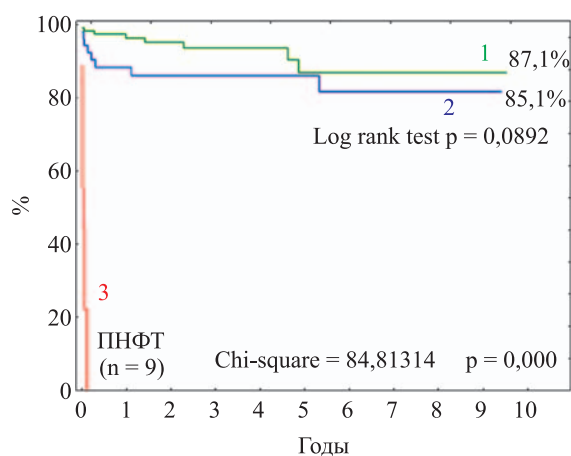


Рис. 10. Выживаемость пациентов в зависимости от развития РДТ. 1 – пациенты без РДТ; 2 – пациенты с обратимой РДТ; 3 – пациенты с ПНФТ

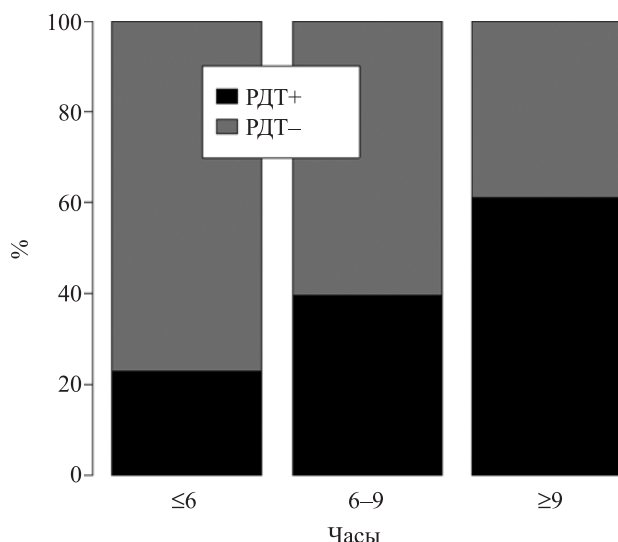


Рис. 11. Частота развития РДТ в зависимости от продолжительности холодовой ишемии трансплантата

исходы трансплантации нами проведено сравнение некоторых донорских характеристик в группах пациентов с РДТ и без РДТ с целью определить возможные предикторы РДТ: возраст донора, длительность его нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительность ИВЛ, уровень билирубина, АСТ, АЛТ, натрия, а также длительность холодовой ишемии. Ни по одному из перечисленных показателей достоверных различий между группами обнаружено не было. Только в отношении времени холодовой ишемии была выявлена отчетливая тенденция влияния на развитие РДТ ($p = 0,07$).

В то же время частота РДТ при сроке холодовой ишемии не более 6 часов составила 22,9%, при сроке 6–9 часов – 39,7%, а при длительности холодовой ишемии более 9 часов – 61,1% (рис. 11).

Частота РДТ была статистически значимо выше в группе реципиентов, получивших трансплантаты с продолжительностью холодовой ишемии более

9 часов по сравнению с реципиентами, у которых срок консервации донорского органа не превысил 6 часов ($p = 0,023$).

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверного влияния какого-либо отдельного исходного донорского фактора на развитие РДТ. При этом к категории стандартного донора могут быть отнесены только 24% доноров, использованных для трансплантации печени. Остальные 76% доноров имели одно или несколько клинико-лабораторных отклонений, позволяющих отнести их к категории доноров с расширенными критериями (ДПРК). Частота РДТ в группе, получившей трансплантат от стандартного донора, составила 21,2%, а от ДПРК – 40,6% ($p = 0,0431$), а частота ПНФТ составила 0,0 и 8,5% соответственно ($p = 0,0835$).

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что расширение донорских критериев сказывается отрицательно на частоте развития РДТ, а следовательно, на ближайших и отдаленных результатах операции. В большинстве случаев (83,0%) РДТ обратима. Не вызывает сомнения, что риск развития РДТ и ПНФТ определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами (исходная тяжесть состояния реципиента, оценка по MELD, технические особенности операции, объем кровопотери и кровезамещения, время тепловой ишемии и др.), которые требуют дальнейшего изучения в многофакторном анализе.

Влияние первичного заболевания на отдаленные результаты трансплантации

Выживаемость пациентов существенно различается в группах с различными показаниями к операции (рис. 12). Наилучшие результаты демонстри-

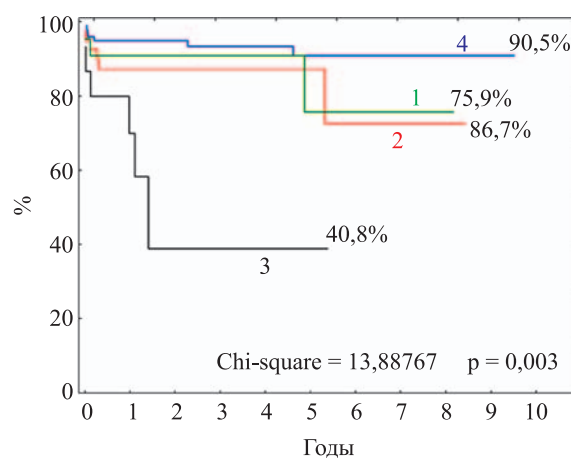


Рис. 12. Выживаемость пациентов в зависимости от исходного заболевания. 1 – пациенты с гепатитом В; 2 – пациенты с гепатитом С; 3 – пациенты с ГЦК; 4 – пациенты с другими диагнозами

руют пациенты с циррозом невирусной этиологии, неудовлетворительные результаты в нашей серии отмечены у больных с ГЦК.

Очевидно, что успех трансплантации печени при ГЦК зависит от размеров и количества узлов опухоли [6–8]. В 10 из 15 (66,7%) наших наблюдений размеры опухоли находились в пределах Миланских критериев, в 2 наблюдениях – в рамках критериев UCSF, в трех наблюдениях к моменту выполнения операции распространенность процесса была за пределами указанных критериев.

У двух из 12 пациентов (16,5%), переживших операцию, диагностирован рецидив опухоли в трансплантате и отдаленные метастазы в легкие через 6 и 7 месяцев после трансплантации: в одном случае – у пациента, оперированного по поводу ГЦК с биллобарным поражением за пределами критериев UCSF, в другом – у пациента, соответствовавшего Миланским критериям. В течение последующих 6 месяцев наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на модификацию иммуносупрессии и терапию сорафенибом с неблагоприятным исходом, через 12 и 13 месяцев после трансплантации. К настоящему времени максимальная длительность безрецидивного наблюдения составляет 5,5 года.

Наш небольшой опыт трансплантации печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой демонстрирует более низкие по сравнению с современными мировыми данными показатели пятилетней выживаемости – 40,8%.

В группе реципиентов с циррозом печени в исходе гепатита С (при отсутствии ГЦК) показатель 5-летней выживаемости составил 86,7 против 90,5% среди реципиентов без гепатита С, что следует признать хорошим результатом, ориентируясь на данные мировой литературы [9]. Из 52 больных с HCV только один погиб через 3,5 мес. по причине, напрямую связанной с вирусной инфекцией, у него развился фиброзирующий холестатический гепатит. В остальных наблюдениях в сроки до 8 лет естественное течение вирусного гепатита С не привело к смерти больного или ретрансплантации. 17 больных получили двойную противовирусную терапию, у 9 (52,9%) достигнут устойчивый вирусологический ответ. У одной больной после безуспешного противовирусного лечения хронический гепатит С привел к циррозу трансплантата, компенсированному на данный момент.

Одному больному, перенесшему ранее трансплантацию правой доли печени от живого родственного донора, была выполнена успешная ретрансплантация в связи с развитием хронического гепатита С *de novo*, приведшего к развитию цирроза и дисфункции первого трансплантата.

Общеизвестно, что при наличии репликации вируса гепатита С на момент трансплантации печени

неизбежно происходит инфицирование трансплантата [9]. Очевидно, что в случае трансплантации по поводу цирроза в исходе HCV-инфекции текущий патологический процесс влияет на результаты таких трансплантаций. Однако, по нашему опыту, пятилетняя выживаемость больных с гепатитом С сопоставима с выживаемостью больных с другими диагнозами (рис. 12). В нашем центре мы избирательно проводим двухкомпонентную противовирусную терапию (ПВТ) пегилированным интерфероном и рибавирином в случае развития активного гепатита С трансплантата. При отсутствии выраженного нарушения функции трансплантата мы стремимся избегать ПВТ на ранних сроках после трансплантации, чтобы уменьшить риск отторжения и инфекционных осложнений. Показания и оптимальные сроки проведения ПВТ должны быть индивидуализированы и требуют уточнения.

Ретрансплантация печени

Ретрансплантация печени, являясь более сложным вмешательством в большинстве случаев, демонстрирует худшие по сравнению с первичной операцией результаты [10, 11].

Мы располагаем опытом 12 ретрансплантаций, выполненных в различные сроки после трансплантации целой трупной печени или фрагмента печени от живого родственного донора (ЖРД) (табл. 4).

Выживаемость при ретрансплантации на ранних сроках была низкой – выжили только 2 пациента (40%), у которых произошел тромбоз печеночной артерии первого трансплантата). Троице пациентам удалось выполнить ретрансплантацию по поводу ПНФТ, все они оказались неудачными: в одном случае повторно имел место ПНФТ, в двух других смерть наступила в результате прогрессирования сепсиса и/или синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), несмотря на удовлетворительную начальную функцию второго трансплантата. В двух случаях ретрансплантация была выполнена поздно (на 20-е и 21-е сутки), на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Таким образом, наш небольшой опыт ретрансплантаций в раннем послеоперационном периоде демонстрирует необходимость иметь возможность ургентной ретрансплантации, что особенно актуально в условиях дефицита органов и расширения донорских критериев. Только в случае достаточного развития посмертного донорства возможно использование доноров с расширенными критериями для обеспечения ургентной ретрансплантации в кратчайшие сроки в случае ПНФТ, недопущения развития полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений.

Из 7 пациентов, перенесших ретрансплантацию в поздние сроки, выжило 4 пациента (57%). В двух

Таблица 4

Результаты ретрансплантации печени

	Большой	Возраст, лет	MELD	Сроки после первой трансплантации	Показания	Исход	Срок наблюдения	Причина смерти
Ранние	Х.	57	37	2 дня	ПНФТ	Смерть	2 дня	СПОН
	Р.	38	26	12 дней	Тромбоз артерии	Жив	73 мес.	
	В.	23	24	17 дней(ЖРД)	Тромбоз артерии	Жив	54 мес.	
	Б.	45	40	20 дней	ПНФТ	Смерть	21 день	СПОН, сепсис
	И.	42	30	21 день	ПНФТ	Смерть	18 дней	Повторно ПНФТ, СПОН, сепсис
Поздние	Ст.	31	20	17 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Жив	17 мес.	
	А.	47	16	19 мес.	Ишемическая холангиопатия, вторичный билиарный цирроз	Жив	37 мес.	
	Ко.	22	25	28 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	19 дней	ПНФТ
	Н.	51	17	63 мес.	Возврат ПБЦ	Жив	52 мес.	
	Са.	16	40	82 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	18 дней	ЦПМ, СПОН
	Д.	29	11	141 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та – гепатит C <i>de novo</i>	Жив	6 мес.	
	Ку.	18	22	186 мес. (ЖРД)	Дисфункция тр-та	Смерть	4 дня	ПНФТ

случаях причиной смерти стал ПНФТ, в одном – пациентка была оперирована на фоне истощения, длительно существующей дисфункции трансплантата, при высоком MELD. Очевидно, что при прогрессировании дисфункции трансплантата ретрансплантацию следует проводить планомерно в более ранние сроки, что позволит ожидать лучших результатов этих сложных с хирургической точки зрения, требующих больших объемов переливаний компонентов крови операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

10-летний опыт трансплантации печени в нашем центре в целом демонстрирует отдаленные результаты, сопоставимые с текущими данными крупных мировых регистров [12, 13].

Улучшения результатов операций по поводу ГЦК можно ожидать при более строгом отборе кандидатов, проведении неoadьювантного локорегионального лечения, сокращении сроков ожидания операции, учете кликопатологических и молекулярных особенностей опухоли.

В последнее время появляются новые весьма многообещающие, особенно в области трансплантации, препараты для безинтерфероновой терапии гепатита С – так называемые прямые противовирусные препараты. По результатам исследований, проведенных у больных хроническим гепатитом С, были получены впечатляющие результаты применения подобных препаратов с достижением ранее невозможной доли устойчивого вирусологического ответа, в том числе в сложных случаях, при 1 генотипе, развитии цирроза, неудачной терапии с ин-

терфероном, при фиброзирующем холестатическом гепатите у больных после трансплантации. Особенно перспективным применение безинтерфероновой терапии представляется в трансплантации органов, поскольку позволит добиться элиминации вируса у тяжелых больных, ожидающих трансплантации печени, почки или сердца, которые чаще всего не переносят традиционную ПВТ. И конечно же, прямые противовирусные агенты – оптимальное решение для больных после трансплантации, позволяющее вылечить хронический гепатит С без риска отторжения и инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 2: 5–23. *Gautier SV, Moisyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 2: 5–23.
2. Чжао АВ. Трансплантация печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Трансплантология*. 2011; 1: 65–67. *Chzhao AV. Transplantatsiya pecheni v NII skoroj pomoshchi im. N.V. Sklifosovskogo. Transplantologiya*. 2011; 1: 65–67.
3. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Цирульникова ОМ, Ярошенко ЕБ и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных*

- органов. 2012; 1: 6–15. *Gautier SV, Moïsyuk YaG, Poptsov VN, Kornilov MN, Tsirul'nikova OM, Yaroshenko EB et al.* Opyt 100 transplantatsii trupnoï pečeni v odnom tsentre. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 1: 6–15.
4. Гранов АМ, Гранов ДА, Жеребцов ФК, Герасимова ОА, Боровик ВВ, Осовских ВВ и др. Трансплантация печени в РНЦПХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 4: 11–16. *Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV et al.* Transplantatsiya pečeni v RNTsRKhT. Opyt 100 operatsii. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 4: 11–16.
 5. *Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al.* Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 943–949.
 6. *Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334 (11): 693–699.
 7. *Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33 (6): 1394–1403.
 8. Хубутия МШ, Коваленко ЮА, Чугунов АО, Чжао АВ, Джазраев КР, Салиенко АА и др. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Трансплантология.* 2012; 3: 6–15. *Khubutiya MSh, Kovalenko YuA, Chugunov AO, Chzhao AV, Dzhagraev KR, Salieenko AA et al.* Otdalennyye rezultaty transplantatsii pečeni pri gepatotsellyulyarnom rake. *Transplantologiya.* 2012; 3: 6–15.
 9. *Berenguer M.* Viral hepatitis after liver transplantation. *Hepatol Res.* 2007 Sep; 37 (2): S279–286.
 10. Гранов ДА, Боровик ВВ, Жеребцов ФК, Польшалов ВН, Майстренко ДН, Руткин ИО и др. Ретрансплантация печени: опыт российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦПХТ). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2011; 4: 43–47. *Granov DA, Borovik VV, Zherebtsov FK, Polysalov VN, Maïstrenko DN, Rutkin IO et al.* Retransplantatsiya pečeni: opyt rossiïskogo nauchnogo tsentra radiologii i khirurgicheskikh tekhnologii (RNTsRKhT). *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2011; 4: 43–47.
 11. *Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI et al.* Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005 Jun; 241 (6): 905–916; discussion 916–918.
 12. <http://www.eltr.org/spip.php?rubrique37>.
 13. <http://srtr.transplant.hrsa.gov/archives.aspx>.

Статья поступила в редакцию 2.07.2014 г.