

ОПЫТ 100 ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ТРУПНОЙ ПЕЧЕНИ В ОДНОМ ЦЕНТРЕ

*Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Цирульникова О.М.,
Ярошенко Е.Б., Милосердов И.А., Погребниченко И.В., Бельских Л.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В работе обобщен опыт 100 трансплантаций трупной печени, выполненных с декабря 2004-го по июнь 2011 года. Представлен спектр показаний к операции, в том числе к ретрансплантации печени, современные технические варианты выполнения операции, структура послеоперационных осложнений, включая сосудистые и билиарные. Показано, что выживаемость реципиентов с циррозом печени HCV-этиологии и гепатоцеллюлярной карциномой существенно ниже, чем при других показаниях. Суммарный показатель выживаемости через 1, 3 и 5 лет после трансплантации печени составил 89; 87; 87% соответственно. Выживаемость трансплантата в течение 1, 3 и 5 лет составила 85; 82; 70% соответственно. Обсуждаются вопросы длительной поддерживающей иммуносупрессии и лечения HCV-инфекции после трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация печени, выживаемость реципиентов, иммуносупрессия, вирусные гепатиты.

ONE HUNDRED DECEASED DONOR LIVER TRANSPLANTATIONS AT A SINGLE CENTER

*Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Tsirulnikova O.M.,
Yaroshenko E.B., Miloserdov I.A., Pogrebnychenko I.V., Belskikh L.V.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

There's a report of 100 cadaveric liver transplantation performed from December 2004 to June 2011. Indication for liver transplantation, including retransplantation, technical features of surgery, postoperative complications have been described. Patient survival was significantly lower in HCV-positive and HCC recipient than in other indications. Cumulative recipient survival rate at 1, 3, 5 years is 89; 87; 87%. Cumulative graft survival rate at 1, 3, 5 years is 85; 82; 70%. Long term immunosuppression and HCV-infection after transplantation are discussed.

Key words: liver transplantation, patient survival, immunosuppression, viral hepatitis.

ВВЕДЕНИЕ

С тех пор как в 1963 году Т. Starzl [30] выполнил первую ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), мировым трансплантационным сообществом был пройден путь от единичных клинических попыток до широкого распространения и признания ОТП как метода лечения острых и хронических заболеваний печени, злокачественных опухолей и болезней нарушения обмена веществ [1, 15, 17, 25]. За это время спектр показаний вырос от единичных до десятков нозологических форм. В насто-

ящее время сохраняется тенденция к расширению этого перечня за счет ограничения противопоказаний и включения в него новых заболеваний, которые до недавнего времени лечились исключительно терапевтическими методами, в большинстве случаев неэффективно.

К настоящему времени в мире выполнено более 400 тысяч трансплантаций печени, а ежегодно выполняется более 20 000 новых операций. В России активное развитие трансплантологических программ началось лишь в последнее десятилетие [3,

Статья поступила в редакцию 13.01.12 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадьевич, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической трансплантологии.

Тел. 8 963 644 96 31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

4, 6, 10, 13]. В 2010 году трансплантация печени выполнялась в 11 центрах, всего было выполнено 209 операций (из них 41,5% от живого родственного донора в 3 центрах), количество операций на 1 млн населения достигло 1,5 [3].

Данная статья обобщает опыт 100 ОТП, которые были выполнены последовательно с декабря 2004-го по июнь 2011 года в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова МЗ и СР РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2004-го по июнь 2011 года в клинике центра выполнено 100 ортотопических трансплантаций трупной печени 94 больным в возрасте от 11 до 71 года. Средний возраст реципиентов составил $43,8 \pm 13,3$ года. Среди них было 5 детей в возрасте до 18 лет, возраст 7 реципиентов превышал 60 лет. 5 больным выполнена трансплантация фрагмента донорской печени (расширенная правая доля). В одном наблюдении выполнена комбинированная трансплантация печени и поджелудочной железы, в другом – печени и почки.

Исходы операций проанализированы по состоянию на 31 декабря 2011 года. Сроки наблюдения составили 6–84 мес., в среднем $45,6 \pm 2,4$ мес.

Показания к трансплантации представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показания к трансплантации печени

Заболевания печени	n (%)
Вирусные гепатиты	29 (29)
Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	21 (21)
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	6 (6)
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ)	9 (9)
Алкогольный цирроз печени	9 (9)
Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)	8 (8)
Нейроэндокринная опухоль	1 (1)
Поликистоз печени	1 (1)
Синдром Бадда–Киари	4 (4)
Ретрансплантация печени (тромбоз печеночной артерии, первично не функционирующий трансплантат, вторичный билиарный цирроз, возврат первичного билиарного цирроза)	6 (6)
Другие заболевания	6 (6)

Ретрансплантация в раннем послеоперационном периоде выполнена 4 пациентам, показаниями явились: отсутствие начальной функции трансплантата – 1, плохая начальная функция трансплантата – 2,

тромбоз печеночной артерии – 1. В двух наблюдениях ретрансплантация выполнена в поздние сроки после операции – через 1 год и 5,5 года после первичной ОТП в связи с развитием вторичного билиарного цирроза трансплантата и возвратом основного заболевания соответственно. В 6 (6%) наблюдениях имелся тромбоз воротной вены, установленный до операции или явившийся интраоперационной находкой, 2 (2%) пациента оперированы после имплантации трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS).

Тяжесть состояния оперированных пациентов по шкале Child-Pugh-Turcotte оценивалась следующим образом: класс А – 9 (9,5%), класс В – 46 (49%), класс С – 39 (41,5%). При оценке по шкале MELD среднее значение составило 17 ± 7 (с колебаниями от 9 до 41,5).

Хирургическая техника

Гепатэктомия с сохранением нижней полой вены реципиента (НПВ) выполнена в 84 наблюдениях, при этом в 80 из них сохранялся кровоток по НПВ на протяжении всего оперативного вмешательства (табл. 2). Детали применяемой техники и ее модификаций приведены в предыдущих публикациях [2, 12].

Таблица 2

Варианты кавальной реконструкции при ОТП

Вариант	Без ВВО	С ВВО	Всего n (%)
Классическая техника	15	1	16 (16)
Анастомоз «бок в бок»	24	0	24 (24)
Анастомоз «конец в бок»	56	0	56 (56)
Техника «Piggy-Back»	2	2	4 (4)

Классическая техника использована в 16% наблюдений, при этом вено-венозный обход (ВВО) применялся только 1 раз. При формировании артериального анастомоза основным вариантом явилось соустье между общей печеночной артерией трансплантата и общей печеночной артерией реципиента на уровне желудочно-12-перстной артерии. У двух реципиентов использован артериальный кондуит из подвздошных сосудов донора в связи с отсутствием пригодной для анастомозирования печеночной артерии.

Преимущественным вариантом билиарной реконструкции явилась холедохо-холедохостомия (82%), Т-образный дренаж использовался в 19,5% наблюдений. Холедохо-еюностомия по Ру выполнена в 18% операций.

Медиана времени холодовой ишемии трансплантата составила 437 ± 108 минут. Медиана времени тепловой ишемии трансплантата – 40 ± 11 .

Иммуносупрессивная терапия была представлена ингибиторами кальциневрина и микофенолатами с индукцией анти-CD-25-антителами или без нее. Стероиды назначались только больным, страдающим первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, аутоиммунным гепатитом. Диагноз отторжения трансплантата устанавливался на основании клинических, биохимических и гистологических данных. Пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в суммарной дозе от 750 мг до 1,5 г метилпреднизолона, как правило, назначалась с момента установления диагноза. В случае стероидорезистентного отторжения проводилась терапия моноклональными антителами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарный показатель выживаемости пациентов через 1, 3 и 5 лет после ОТП составил 89; 87; 87% соответственно. Показатель выживаемости трансплантатов в течение 1, 3 и 5 лет составил 85; 82; 70% (рис. 1).

Случаев интраоперационной летальности не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде (до 90 дней после трансплантации) погибли 8 (8,5%) пациентов (табл. 3).

В позднем послеоперационном периоде умерло 5 (5,3%) реципиентов. Причинами стали: рецидив и прогрессирование ГЦК – 2, фиброзирующий холестатический гепатит С – 1, центральный понтный миелолиз – 1, холангиогенный сепсис – 1.

Причинами потери трансплантата явились: смерть реципиента – 13 наблюдений, отсутствие начальной функции трансплантата – 3, тромбоз печеночной артерии – 1, возврат основного заболевания – 1, вторичный билиарный цирроз трансплантата – 1.

Хирургические осложнения операции ОТП и применявшиеся методы их лечения представлены в табл. 4–6.

Все осложнения, указанные в табл. 4, были успешно излечены. Из причинных факторов ранних кровотечений следует выделить предшествующие операции, потребовавшие обширного адгезиолиза при гепатэктомии у 2 реципиентов, послеоперационного применения заместительной почечной терапии с гепаринизацией у 2 реципиентов. В этих случаях источник кровотечения при релапаротомии не был выявлен. Только в одном наблюдении из семи выявлен источник кровотечения из ворот селезенки, что потребовало спленэктомии.

Частота осложнений, связанных с артериальной реконструкцией, составила 4%.

В одном случае наблюдали множественные ишемические стриктуры холедоха и внутриспеченочных желчных протоков с клиникой острого холан-

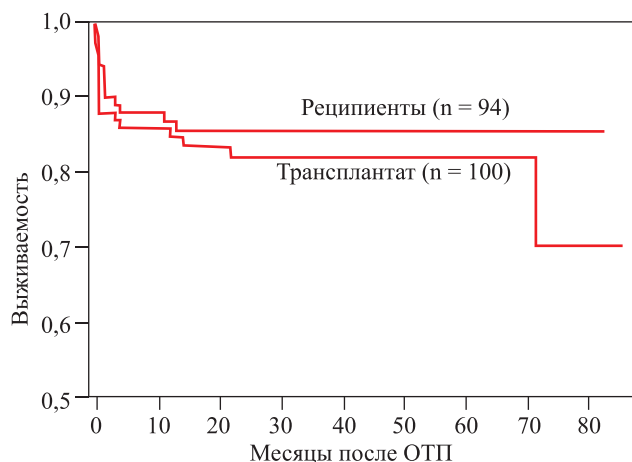


Рис. 1. Актuariальная выживаемость реципиентов и трансплантатов

Таблица 3

Периоперационная смертность после ОТП

Причина смерти	Количество	Срок после первичной операции (день)
Первично не функционирующий трансплантат	2	1, 2 (после ретрансплантации)
Сепсис на фоне плохой начальной функции	3	13, 24 (после ретрансплантации), 40 (после ретрансплантации)
Сепсис	2	18, 36
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	1	15

Таблица 4

Хирургические осложнения ОТП

Осложнение	n	Метод коррекции	n
Кровотечение	8	Релапаротомия, остановка кровотечения	7
		Консервативная тактика	1
Перитонит	2	Релапаротомия, санация брюшной полости	2
Отграниченные жидкостные скопления	4	Чрескожное дренирование	4

гита. После эндоскопической дилатации стриктур было отмечено прогрессирование сепсиса, в связи с чем наступила смерть реципиента через 4,5 месяца после операции. Другие билиарные осложнения были успешно ликвидированы перечисленными в таблице методами, эффективность лечения составила 90%.

Таблица 5

Сосудистые (артериальные) осложнения ОТП

Осложнение	n	Метод коррекции	n
Ранний тромбоз печеночной артерии	1	Релапаротомия, ревизия анастомоза, ретрансплантация	1
Стеноз печеночной артерии	2	Баллонная ангиопластика со стентированием	2
Синдром обкрадывания	1	Эмболизация селезеночной артерии	1

Таблица 6

Билиарные осложнения ОТП

Осложнение	n	Метод коррекции	n
Отграниченное скопление желчи	1	Чрескожное дренирование	1
Подпеченочный абсцесс	2	Чрескожное дренирование Открытое дренирование	1 1
Множественные неанастомотические стриктуры (ишемического генеза)	1	Баллонная дилатация внутрипеченочных стриктур	1
Стриктура холедохо-холедохо-анастомоза	2	Ретроградное стентирование холедохо-холедохоанастомоза	2
	1	Холедохоеюностомия	1
Стриктура холедохоеюноанастомоза	1	Чрескожная дилатация со стентированием	1
Холангиогенный абсцесс печени	1	Чрескожное дренирование	1
Вторичный билиарный цирроз	1	Ретрансплантация печени	1

Ретрансплантация (реОТП) была выполнена 6 больным (6,4%) в различные сроки после первичной операции: до 30 дней – 4, через 1 год и 5,5 года – 2. Среди ранних ретрансплантаций одна выполнена по поводу первично не функционирующего трансплантата (ПНФТ) через сутки после ОТП, 2 – в связи с плохой начальной функцией трансплантата через 18 и 20 суток после ОТП, 1 – в связи с тромбозом печеночной артерии на 11-е сутки после операции. Выживаемость больных после реОТП оказалась существенно ниже, чем у больных, перенесших одну трансплантацию (рис. 2).

Среди погибших после реОТП реципиентов причиной смерти в одном наблюдении стала острая сердечно-сосудистая недостаточность в первые часы после операции по поводу первично не функционирующего трансплантата, в двух наблюдениях – генерализация инфекционного процесса. Только в одном наблюдении ранняя реОТП, выполнен-

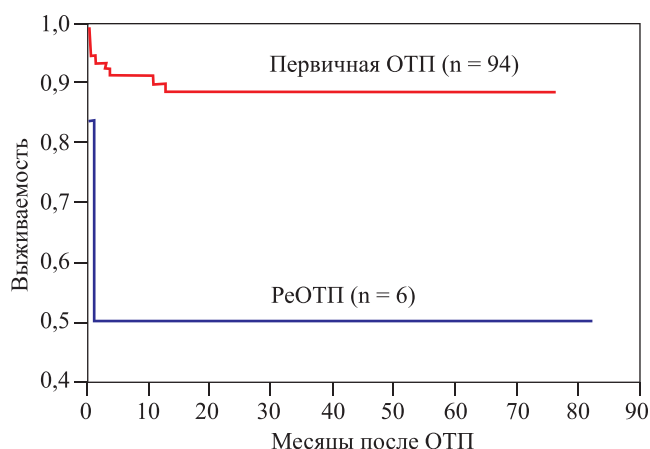


Рис. 2. Актуарияльная выживаемость реципиентов при первичной операции и ретрансплантации

ная на 11-е сутки в связи с тромбозом печеночной артерии, оказалась успешной. Напротив, две реОТП в отдаленном периоде не сопровождались осложнениями и имели положительный результат.

Результаты ОТП при вирусных гепатитах

Цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (без ГЦК) наблюдался у 21 больного, средний возраст составил 48 ± 11 лет. Выживаемость реципиентов через 1 и 3 года была значительно ниже, чем у HCV-негативных, составив 70 и 76% соответственно (рис. 3).

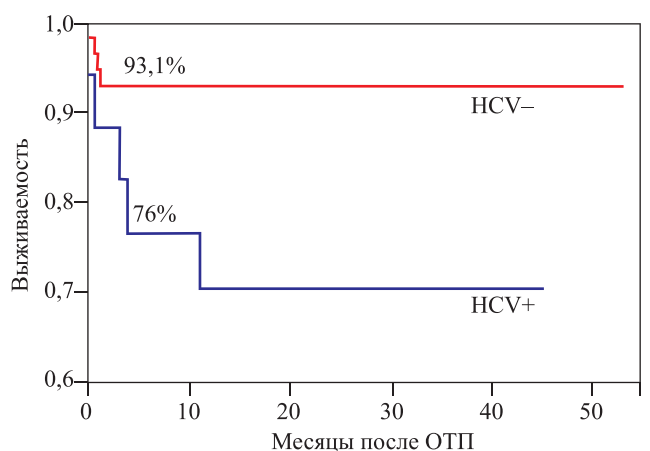


Рис. 3. Актуарияльная выживаемость HCV-позитивных и HCV-негативных реципиентов

Два реципиента погибли в раннем послеоперационном периоде.

Возврат заболевания диагностирован у 17 (89,5%) реципиентов, выживших после ОТП. Один пациент умер через 3 месяца вследствие фиброзирующего холестатического гепатита. Тяжелое течение гепатита С регистрировалось у 5 больных с 1В-генотипом и сопровождалось высоким уровнем активности аминотрансфераз, желтухой, коагулопа-

тией, отечно-асцитическим синдромом, двусторонним плевритом. Рецидив HCV-инфекции подтвержден гистологически у 12 реципиентов, что составило 70,6% больных данной группы. За два года наблюдения у одной пациентки зарегистрировано прогрессирование фиброза с F1 до F3, у остальных больных, кому проводилась гистологическое исследование в динамике, стадия фиброза не превысила F2.

Противовирусная терапия (ПВТ) в настоящее время является единственным методом предотвращения прогрессирования фиброза трансплантата у HCV-позитивных реципиентов и, как следствие, развития его цирротической трансформации. С 2008 года по показаниям мы проводим ПВТ (интерферон и рибавирин). Среди 8 больных, кто прошел полный курс лечения (24, 48, 72 недели), стойкий вирусологический ответ (СВО) – 12 месяцев после завершения ПВТ (HCV RNA отрицательная) был достигнут у 1 больного с генотипом 3А. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) наблюдается у 4 больных (3 – с генотипом 1В, 1 – с генотипом 3А). Быстрый вирусологический ответ наблюдался у 2 пациентов, ранний вирусологический ответ – у 3 больных. У 2 пациентов с 1В-генотипом наблюдался частичный ранний вирусологический ответ (ЧРВО), у 1 больной с 1В-генотипом достичь ЧРВО не удалось, и лечение было остановлено.

ОТП была выполнена 14 больным циррозом печени в исходе HBV-инфекции, среди которых значимую часть (78,6%) составляли больные с ко-инфекцией HDV. Все пациенты на дотрансплантационном этапе получали профилактику аналогами нуклеозидов. Только в одном случае с целью профилактики реинфицирования трансплантата был использован HBIG по стандартной схеме. В течение послеоперационного периода применение нуклеозидных аналогов было продолжено у всех выживших больных. На фоне лечения у 25% больных в течение первого года зарегистрирована YMDD-мутация, что потребовало провести конверсию ПВТ на нуклеозидные аналоги 2-го и 3-го поколения.

Все пациенты, которые исходно получали ПВТ нуклеозидными аналогами 2-го и 3-го поколения, все время наблюдения оставались HBV DNA-негативными с клиренсом Hbs Ag и сероконверсией Hbs Ab. На момент написания статьи только у одного реципиента из данной группы клинически зарегистрирована цирротическая трансформация трансплантата в результате манифестации HBV-инфекции, ко-инфекции HDV на фоне отмены ПВТ ламивудином. В течение 18 месяцев после конверсии ПВТ на энтекавир у больной наблюдается статус HBV DNA–, HDV RNA+ в сочетании с нормализацией активности печеночных ферментов и уровня АФП.

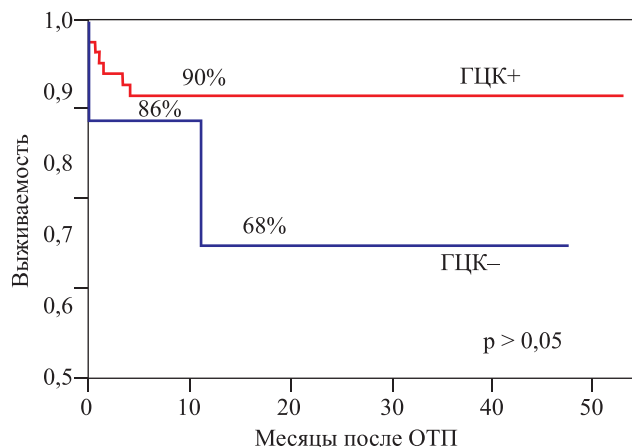


Рис. 4. Актуаральная выживаемость реципиентов с ГЦК и без ГЦК

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) на фоне цирроза печени вирусной этиологии являлась показанием к трансплантации у 8 реципиентов. Средний возраст реципиентов с данным диагнозом составил $56,75 \pm 11$ лет. Рецидив ГЦК через 5 и 8 месяцев после ОТП был диагностирован у 2 больных, имевших билобарное поражение печени, выходящее за пределы «Миланских критериев» на момент трансплантации. Смерть наступила через 11 и 13 месяцев после операции соответственно.

Выживаемость реципиентов через 1 и 3 года составила 86 и 68% соответственно (рис. 4).

Начальная иммуносупрессивная терапия (анализ 92 пациентов) базировалась на такролимусе – 75 (81,5%) больных, циклоспорине А (ЦсА) – 12 (13,1%), и 5 (5,4%) получали пролонгированную форму такролимуса в рамках клинического исследования. В схеме начальной иммуносупрессии 39 (42,4%) реципиентов получали метилпреднизолон, 76 (82,6%) – препараты микофеноловой кислоты.

Первые 11 реципиентов, оперированные в 2004–2006 гг., получали трехкомпонентную иммуносупрессию на основе ЦсА в сочетании со стероидами и препаратами микофеноловой кислоты. Острое отторжение трансплантата диагностировано у 4 (36,4%) больных в сроке до 6 месяцев после операции. В дальнейшем у 10 произведена конверсия на такролимус в сроки от 18 дней до 1,5 года по различным причинам: стероидорезистентное острое отторжение трансплантата, хроническое отторжение, дисфункция трансплантата неуточненной этиологии, полная отмена стероидов. У всех больных получено отчетливое улучшение клинических и лабораторных показателей.

С сентября 2006 года внедрен бесстероидный протокол иммуносупрессии, основанный на такролимусе [13]. Частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, после этого не превышала 15% в течение первого года после операции. На мо-

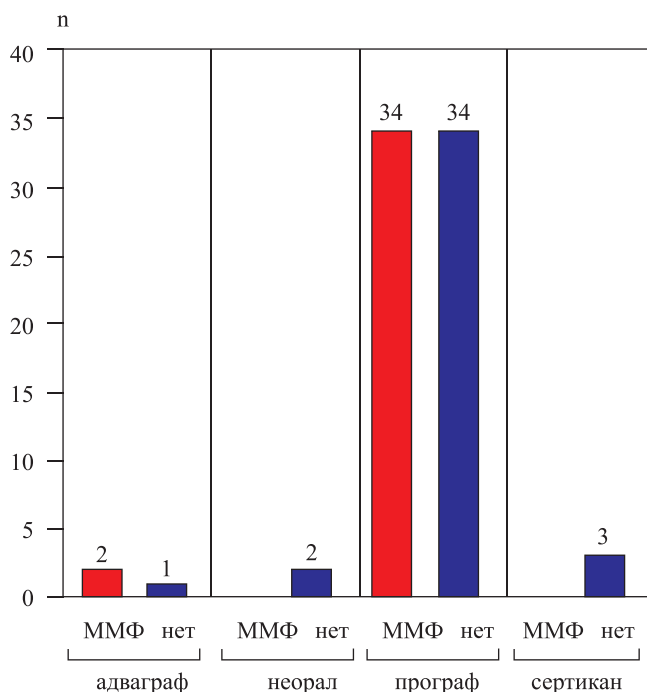


Рис. 5. Количественное распределение реципиентов, принимающих ММФ

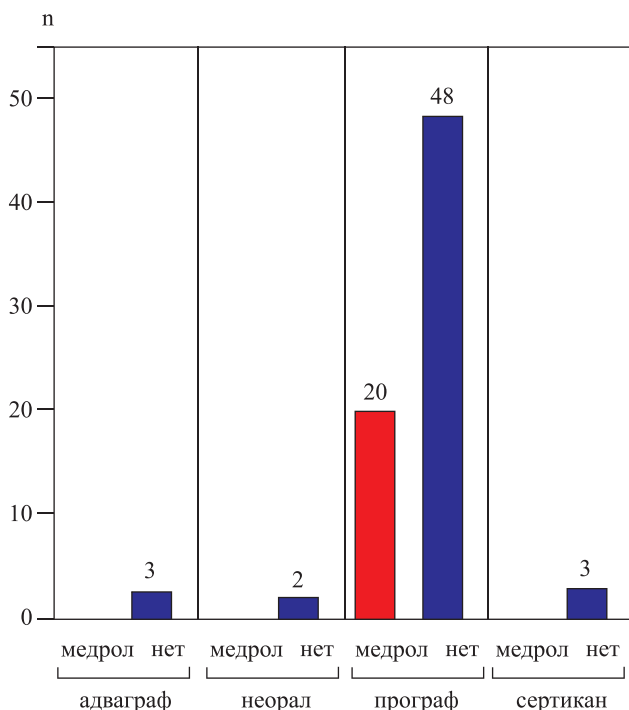


Рис. 6. Количественное распределение реципиентов, принимающих глюкокортикоиды

мент написания статьи для анализа поддерживающей иммуносупрессивной терапии доступны данные 76 реципиентов, из которых у 68 (89,5%) базисным препаратом иммуносупрессии является такролимус (Програф), у 2 (2,6%) – ЦсА (Неорал), эверолимус (Сертикан) получают 3 (3,9%) пациента, пролонгированную форму такролиму-

са (Адваграф) – 3 (3,9%). 36 (47,4%) пациентов получают микофенолата мофетил (ММФ) и только 20 (26,3%) – глюкокортикоиды в минимальных дозах (рис. 5, 6).

Таким образом, наиболее часто используемыми схемами иммуносупрессивной терапии являются монотерапия такролимусом (20%) и комбинация такролимуса и ММФ (47%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня трансплантация печени представляет собой наиболее оптимальный способ помощи больным с острыми и хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии [15, 17, 25, 31]. Успех операции зависит от взаимодействия большого коллектива специалистов терапевтического и хирургического профиля, анестезиологов-реаниматологов.

Наблюдаемый в последние 3 года рост числа операций, выполняемых в нашем центре, до 20 и более в год позволил расширить показания к трансплантации печени, переоценив структуру листа ожидания (ЛО). Если до 2007 года в ЛО преобладали больные с циррозом печени в исходе аутоиммунных и холестатических заболеваний, алкогольной болезни печени, то в дальнейшем произошло смещение акцентов в сторону пациентов с циррозом печени в исходе вирусных гепатитов, отражая общемировые тенденции. Вместе с этим произошло увеличение тяжести оперируемых пациентов при оценке по шкалам Child-Pugh-Turcotte и MELD. Цирроз печени в исходе HCV-инфекции к настоящему времени стал наиболее частым показанием для трансплантации печени. Как показано во многих исследованиях, выживаемость HCV-положительных реципиентов после трансплантации печени значительно хуже, чем HCV-негативных. Обусловлено это тем, что данная группа наиболее проблемна как с терапевтической, так и с хирургической точек зрения [14, 16, 24].

Собственные результаты демонстрируют снижение показателей ранней выживаемости HCV-положительных реципиентов и достаточно удовлетворительные отдаленные результаты, несмотря на неизбежное развитие возвратной HCV-инфекции. Вопросы времени и объема проведения ПВТ, а также модификации иммуносупрессии требуют дальнейшего изучения [9, 14, 18].

С 2007 года в ЛО избирательно включаются пациенты с опухолевым поражением печени на фоне цирроза вирусной этиологии. Общемировой тенденцией остается стратификация реципиентов по различным критериям для увеличения выживаемости реципиентов и оптимального распределения донорских органов [11, 26]. Так, показано, что приверженность к отбору реципиентов с ГЦК согласно «Миланским критериям» [21] позволяет сохра-

нять уровень рецидива в 5% и обеспечивает хорошие показатели отдаленной выживаемости, сопоставимые с «неонкологической» популяцией реципиентов. К сожалению, в нашей практике при длительных периодах ожидания не всегда удается выполнить операцию при небольших размерах опухоли, что обуславливает более высокую отдаленную летальность в данной группе больных, однако актуальная выживаемость значимо не отличается от общей группы реципиентов. В нашей небольшой серии рецидивы опухоли, приведшие к смерти больных, отмечены в 25% наблюдений. Наиболее обсуждаемыми остаются вопросы проведения адьювантного и неoadьювантного лечения [23, 26].

Особое значение нами придается переносимости и безопасности операции. На протяжении 7 лет в нашем центре совершенствование идеологии и техники операции прошло путь от рутинного стремления к сохранению НПВ реципиента при выполнении гепатэктомии до индивидуализации хирургического алгоритма в зависимости от интраоперационных условий и более частого использования классической техники, но без применения ВВО [2, 12]. Несомненным является тот факт, что отказ от ВВО вне зависимости от техники операции возможен только при специальных подходах в обеспечении анестезиологического пособия.

Течение раннего послеоперационного периода и благоприятный исход операции определяются, в первую очередь, хорошей начальной функцией трансплантата и отсутствием хирургических осложнений.

Увеличение количества операций за счет использования «маргинальных доноров» или доноров с расширенными критериями происходит во всем мире. В современных отечественных условиях, когда возможность экстренной ретрансплантации при ПНФТ представляется трудно реализуемой, мы сдержанно относимся к понятию «расширенные критерии». Наш опыт показал, что использование органов от доноров старшей возрастной группы, с нестабильной гемодинамикой, уровнем натрия сыворотки крови до 170 ммоль/л, макровезикулярным стеатозом до 30%, может быть допустимо, однако необходимо избежать следующих неблагоприятных факторов: продолжительности времени холодовой ишемии более 8 часов, тепловой ишемии более 40 минут. Неоспоримой является необходимость соотнесения степени тяжести состояния реципиента, срочности выполнения операции и качества трансплантата. Использование трансплантатов от доноров с расширенными критериями для HCV-позитивных реципиентов крайне нежелательно.

Среди 100 трансплантаций частота осложнений, требующих хирургической коррекции в раннем по-

слеоперационном периоде, составила 23%, из них 14 (60,9%) потребовали повторных операций (релапаротомия), а 9 (39,5%) были пролечены с использованием малоинвазивных методов.

Послеоперационные кровотечения в основном были представлены коагулопатическими кровотечениями различной интенсивности. В основе кровотечения, как правило, лежит предшествующий дефицит факторов свертывания крови, массивная интраоперационная кровопотеря. При ревизии обнаружить источник кровотечения, как правило, не удается. В связи с этим мы сдержанно относимся к релапаротомии в первые часы после операции, проводя консервативную гемостатическую терапию с трансфузией компонентов крови. Санационная релапаротомия выполняется при отсутствии стабилизации состояния пациента в первые сутки или в период до 72 часов при выявлении отграниченных скоплений и сгустков в полости брюшины. Особый случай составляет кровотечение в симптомокомплексе первично не функционирующего трансплантата, что требует применения факторов свертывания крови, массивной гемотрансфузии и экстренной ретрансплантации печени.

По данным литературы, одним из наиболее частых осложнений, связанных с кавальной реконструкцией трансплантата, является блок оттока как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде [19, 28]. Нарушения оттока коррелируют с количеством и диаметром вен, использованных для анастомоза при методике Piggy-Back. Также причинами нарушения оттока является объемный печеночный трансплантат и тип кавального анастомоза [5, 20]. В нашей серии наблюдений ни в раннем, ни в позднем послеоперационном периоде нарушения оттока от трансплантата не было выявлено.

Несмотря на прецизионность формирования артериального анастомоза, частота тромбоза печеночной артерии в раннем послеоперационном периоде достигает 5–8% [29], что при отсутствии коррекции приводит, за редким исключением, к гибели трансплантата. В нашей серии наблюдений частота данного осложнения составила 1%, при этом выполнена ретрансплантация печени с благоприятным непосредственным и отдаленным результатом. Наш опыт подтверждает также тезис о том, что современные возможности рентгеноэндоваскулярной хирургии позволяют с успехом ликвидировать стеноз анастомоза печеночной артерии или синдром обкрадывания.

Значительно менее частым осложнением сосудистой реконструкции является тромбоз воротной вены. Нами не наблюдался тромбоз воротной вены в раннем послеоперационном периоде, а в сроки от 1 до 4 лет после ОТП при УЗ-скрининге он выявлен

у 4 реципиентов, при этом функция трансплантата оставалась стабильной, клинические симптомы отсутствовали.

Частота билиарных осложнений, по данным различных авторов, достигает 30% [7, 15, 25]. Большинство из них наблюдается в раннем послеоперационном периоде. Хотя сами билиарные осложнения не становятся непосредственной причиной смерти, их последствия (абсцесс, перитонит, вторичный билиарный цирроз трансплантата) обуславливают до 9,6% летальных исходов после трансплантации печени. Наибольшее значение для раннего послеоперационного периода имеет несостоятельность холедохо-холедохо и холедохо-интестинальных соустьев. В раннем послеоперационном периоде мы наблюдали 2 желчных скопления (1 – после сплит-трансплантации расширенной правой доли печени, 1 – после осложненной папиллосфинктеротомии).

Развитие билиарных стриктур характерно для более поздних сроков после трансплантации печени [10, 15]. Кроме того, на фоне нарушения желчеоттока возможно развитие холедохолитиаза. Способ лечения данной группы осложнений зависит от этиологии стриктуры и вида реконструкции во время операции. При формировании билио-билиарного соустья предпочтительным является ретроградная эндоскопическая коррекция. В то же время при холедохоеюностомии преимущественным методом коррекции становится хирургическое вмешательство. Однако в одном наблюдении реципиенту успешно выполнено антеградное стентирование билиодигестивного соустья.

Частота ретрансплантации в нашем исследовании составила (6%), при этом летальность после операции составила 50%. Следует подчеркнуть, что операция должна быть выполнена как можно раньше, так как развитие инфекции на фоне дисфункции трансплантата фактически не поддается контролю [8]. Это подтверждают 2 наблюдения плохой начальной функции трансплантата, где операции выполнены на 20-е и 22-е сутки после ОТП на фоне развивающейся инфекции у реципиентов, что в конечном итоге повлекло смерть больных.

Отдельно следует выделить операции реОТП в отдаленные сроки. В брюшной полости развивается обширный спаечный процесс, вовлекающий как висцеральную, так и диафрагмальную поверхность печени, а это, в свою очередь, определяет исключительные технические сложности при выполнении гепатэктомии. Тем не менее в обоих наших наблюдениях был получен хороший результат.

Уникальность трансплантации печени в том, что этот орган является «иммуноприлежителем». Однако в большинстве случаев иммуносупрессия остается обязательной. Первичной целью иммуносупрессии является предотвращение отторжения

и потери трансплантата, а вторичной – избежание неблагоприятных последствий иммуносупрессии. Наилучший эффект по контролю реакции отторжения, возврата заболевания и минимизации побочных эффектов иммуносупрессии достигается при использовании моно- или двухкомпонентных протоколов, что позволяет воздействовать на различные механизмы трансплантационного иммунитета и добиваться хорошего качества жизни реципиентов. Использование современных протоколов подразумевает назначение минимальных доз препаратов, а также возможность отмены или замены компонентов протокола в зависимости от исходного заболевания, индивидуальной переносимости, почечной функции, функционального состояния трансплантата и общего состояния реципиента [27, 31].

Базисным препаратом иммуносупрессии на протяжении первых двух лет от момента начала программы был ЦсА. Начиная с 2006 года на основании данных о снижении числа острых кризов отторжения при терапии такролимусом [13] нами начато использование протокола, включающего такролимус и ММФ с индукцией анти-CD-25-антителами. Основной привлекательной особенностью данного протокола является отказ от использования глюкокортикостероидов. Последующее накопление опыта показало, что далеко не все реципиенты в раннем послеоперационном периоде могут его соблюсти, в основном в связи с гематологическими побочными эффектами ММФ. Более 25% больных изначально получали однокомпонентную терапию такролимусом. Одновременно с этим формировался индивидуальный протокол иммуносупрессивной терапии в зависимости от нозологической формы цирроза печени, послужившего показанием к трансплантации печени. В настоящее время пациенты с вирусными циррозами печени преимущественно получают монотерапию такролимусом. При циррозе печени в исходе АИГ/ПБЦ/ПСХ мы стремимся соблюсти трехкомпонентную схему иммуносупрессии ввиду высокой иммунной реактивности пациента для профилактики отторжения и возврата основного заболевания.

Согласно современным представлениям, пациентам с исходным диагнозом «гепатоцеллюлярная карцинома» показано введение в схему иммуносупрессии mTor-ингибиторов. Однако ввиду высокого риска тромбоза печеночной артерии и ранних осложнений назначение данных препаратов должно быть отсрочено до конца раннего посттрансплантационного периода. Поэтому большинство наших пациентов, оперированных по поводу ГЦК, получали монотерапию такролимусом до 3 месяцев после операции, с последующим введением эверолимуса и минимизацией или исключением такролимуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В. Настоящее состояние и перспективы трансплантации печени в России // Тезисы докладов Первого конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». М., 2005. С. 288–289.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Корнилов М.Н. Выбор хирургической техники при ортотопической трансплантации печени // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т. 16. № 1. С. 10–16.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник транспл. и искусств. орг. 2011. Т. XIII. № 2. С. 6–20.
4. Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К. Ретрансплантация печени, опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) // Вестник транспл. и искусств. орг. 2011. Т. XIII. № 4. С. 43–48.
5. Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А., Польшалов В.Н. и др. Способ формирования кавакавального анастомоза при ортотопической пересадке трупной печени с сохранением нижней полой вены реципиента // Вестник транспл. и искусств. орг. 2006. № 3. С. 25–27.
6. Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В., Милосердов И.А. и др. Трансплантация трупной печени в Центре им. академика В.И. Шумакова // Вестник транспл. и искусств. орг. 2010. Т. XII. № 2. С. 8–9.
7. Олесов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени // Трансплантология. 2009. № 2. С. 44–49.
8. Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Ухренков С.Г. и др. Неотложные состояния при трансплантации печени // Вестник транспл. и искусств. орг. 2010. Т. XII. № 2. С. 10–13.
9. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Чжао А.В. Изучение возможностей противовирусной терапии гепатита С трансплантата печени // Вестник транспл. и искусств. орг. Т. XIII. № 1. С. 17–26.
10. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В. и др. Результаты трансплантации печени в НИИСП им. Н.В. Склифосовского // Вестник транспл. и искусств. орг. 2010. Т. XII. № 2. С. 14–15.
11. Хубутия М.Ш., Салиенко А.А., Чжао А.В. Трансплантация печени при ее злокачественных поражениях // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т. 16. № 1. С. 17–22.
12. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В. Эволюция хирургической техники трансплантации печени // Вестник транспл. и искусств. орг. 2006. № 2. С. 18–24.
13. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов // Вестник транспл. и искусств. орг. 2008. № 1. С. 5–13.
14. Berenguer M. Hot topic in hepatitis C virus research: the type of immunosuppression does not matter // Liver Transpl. 2011. Vol. 17. № 11. Suppl. 3. P. 24–28.
15. Busuttil R.W., Shaked A., Millis J.M. et al. One thousand liver transplants. The lessons learned // Ann. Surg. 1994. Vol. 219. P. 490.
16. Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A. et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 889.
17. Jain A., Reyes J., Kashyap R. et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center // Ann. Surg. 2000. Vol. 232. P. 490.
18. Lavezzo B., Franchello A., Smedile A. et al. Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin // J. Hepatol. 2002. Vol. 37. P. 247.
19. Lerut J., Tzakis A.G., Bron K. et al. Complication of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation // Ann. Surg. 1988. Vol. 205. P. 404.
20. Lerut J.P., Molle G., Donataggio M. et al. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? // Transpl. Int. 1997. Vol. 10. P. 171.
21. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 693.
22. Platz K.P., Mueller A.R., Schafer C. et al. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation // Transplant. Proc. 1997. Vol. 29. P. 3458.
23. Roayaie S., Frischer J.S., Emre S.H. et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters // Ann. Surg. 2002. Vol. 235. P. 533.
24. Saab S., Wang V. Recurrent hepatitis C following liver transplant: diagnosis, natural history, and therapeutic options // J. Clin. Gastroenterol. 2003. Vol. 37. P. 155.
25. Salizzoni et al. The first 1000 liver transplants in Turin // Transplant International. 2005. Vol. 18. P. 1328–1335.
26. Samuel D., Colombo M., El-Seraq H. et al. Toward optimizing the indications for orthotopic liver transplantation in hepatocellular carcinoma // Liver Transpl. 2011. Vol. 17. № 10. Suppl. 2. P. 6–13.
27. Schlitt H.J., Barkmann A., Boker K.H. et al. Replacement of calineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver transplant patient with renal dysfunction: randomized controlled study // Lancet. 2001. № 357. P. 587–591.
28. Settmacher U., Nussler N.C., Glanemann M. et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation // Clin. Transplant. 2000. Vol. 14. P. 235.
29. Stange B.J., Glanemann M., Nuessler N.C. et al. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 612.
30. Starzl T.E., Marchioro T.L. et al. Homotransplantation of the liver in humans // Surgery, Gynecology and Obstetrics 1963. Vol. 117. P. 659–676.
31. Wiesner R.H., Fung J.J. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients // Liver Transpl. 2011. Vol. 17. № 11. Suppl. 3. P. 1–9.