

# ТРУПНА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПЕЧІНКИ У ЛІКУВАННІ ЇЇ ТЕРМІНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Чудновець А.В.<sup>1</sup>, Коноваленко І.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Ключові слова:** трупна трансплантація печінки, гостре відторгнення трансплантату, імуносупресивна терапія.

**Вступ.** У 60-і роки ХХ століття Томас Старзл виконав першу у світі успішну трансплантацію печінки. В Україні перша серія трупних трансплантацій печінки була проведена протягом 1994-1998 років на кафедрі госпітальної хірургії Запорізького медичного університету [4].

У наш час трансплантація печінки є найбільш ефективним методом лікування пацієнтів як з фульмінантною гострою печінковою недостатністю, так і з іншими її захворюваннями у термінальній стадії [1,2]. Це підтверджують дані European Liver Transplant Registry: смертність пацієнтів після трансплантації печінки у 1-й день після операції складає 5%, 1-й тиждень 6%, 1-й місяць 13%, 6 місяців 20%, 1 рік 9%, 5 років 9%, пізніше 5 років 21% [13].

Покращення технічної сторони хірургічного втручання дозволяє безпечно виключити печінку з кровотоку, а досягнення у сфері біології дозволяють підтримувати життєздатність органа тривалий час [9]. Але ці надбання науки все ж таки не компенсують дефіцит органів для трансплантації, що особливо гостро відчувається в нашій країні. Це можна підтвердити тим, що в Україні за 1994–2012 роки було виконано тільки 12 трупних трансплантацій печінки, всі вони проведені на кафедрі госпітальної хірургії Запорізького медичного університету.

Актуальними залишаються питання вибору консервації трупної печінки, лікування реперфузійного синдрому та корекції імуносупресивної терапії в аспекті ішемічного пошкодження печінки [3,7].

**Мета роботи** – провести аналіз лікування пацієнтів з ортотопічною трупною трансплантацією печінки, дослідити динаміку лабораторних даних у післяопераційний період і їх взаємозв'язок з гострим відторгненням трансплантату.

**Матеріали та методи.** Нами було проаналізовано 6 ортотопічних трупних трансплантацій печінки, що були виконані у період з 2008 по 2012 роки. Прооперовані пацієнти віком 24–58 років, серед них 3 чоловіка і 3 жінки, середній вік  $38,2 \pm 3,8$  років (таблиця 1). За шкалою Чайлд-Торкет ступінь цирозу печінки у всіх пацієнтів відповідає стадії "С". Причини циротичних змін печінки у досліджуваних хворих: хвороба Каролі, склерозуючий холангіт, токсичне ураження печінки, вірусний гепатит С, первинний біліарний цироз. Діагнози були підтверджені за допомогою доопераційної біопсії печінки. Донорами були 5 чоловіків і 1 жінка у віці 25–40 років в стані смерті головного мозку, причиною якої була черепно-мозкова травма. У всіх донорів зареєстровано нормальні показники

білірубіну, амінотрансфераз, креатиніну, протромбінового індексу. Експлантація донорської печінки виконувалась в рамках мультиорганного забору, тривалість якого не перевищувала 90 хв. В якості консерванту використовували кустадіол. Проводилась візуальна оцінка трансплантату: печінка без макроскопічних змін. Виконувалась біопсія трансплантату до включення в кровоток: у 3-х досліджуваних пацієнтів ступінь ішемії тяжкий, у інших середньої тяжкості. Тривалість холодової ішемії у середньому складала 2 години, теплової ішемії 35 хвилин. Етап підготовки донорської печінки виконувався одночасно з гепатектомією у реципієнта. Проводилась перфузія донорської печінки на етапі "back table" 10% розчином альбуміну. У всіх пацієнтів виконувалась трансплантація печінки "класичною" методикою за Старзл без вено-венозного шунтування [10]. Відновлення крововтрати і компенсацію венозного повернення проводили системою швидкої інфузії, використовуючи для цього роликівий насос апарату штучного кровообігу (АШК) фірми "Stocker" і оксигенатор. Одній пацієнтці з групою крові А (II) Rh- була пересаджена печінка 0 (I) Rh- [11]. Двом хворим була трансплантована печінка від осіб чоловічої статі (за даними літератури лише цей фактор вже підвищує вірогідність відторгнення у 5 разів) [6]. Також у донора 4-го пацієнта спостерігався тривалий агональний період (7 діб). Щодо наслідків у перший місяць післяопераційного періоду, то у 3-х хворих було гостре відторгнення трансплантату, 2 з яких не піддавались терапії, гостра печінковоклітинна недостатність (наслідок ішемічного ушкодження трансплантату), стриктура гепатикоеюноанастомозу, ексудативний плеврит.

Перед операцією пацієнти отримували індукцію супресії циклоспорином, мікофенолята мофетиллом, моноклональними антитілами. Усі хворі після ортотопічної трансплантації печінки отримували трьохкомпонентну імуносупресивну терапію, що складалась з мікроемульсії циклоспорину, мікофенолята мофетилу і кортикостероїдів.

Функцію печінки оцінювали за даними клінічного та біохімічного аналізу.

Результати представлені у роботі порівнювались між собою і оброблялись за допомогою методів непараметричної статистики. Для оцінки термінальних стадій захворювань печінки та розрахунку прогностичного рівня смертності хворих, яким необхідна пересадка печінки, використовувалась програма Model for end stage disease (MELD) [12].

## Характеристика хворих, тривалість операції, ускладнення у перший місяць після трансплантації

№	Критерії	Пацієнти					
		1	2	3	4	5	6
1.	Стать	чол	чол	жін	жін	жін	чол
2.	Вік, роки	32	40	42	33	58	24
3.	Вага пацієнта, кг	56	70	80	50	65	92
4.	Група крові - реципієнта - донора	B (III) Rh+ B (III) Rh+	B (III) Rh+ B (III) Rh+	A (II) Rh+ A (II) Rh+	0 (I) Rh+ 0 (I) Rh+	A (II) Rh- 0 (I) Rh-	A (II) Rh+ A (II) Rh+
5.	Етіологія цирозу	Хвороба Каролі	Склерозуючий холангіт	Токсичний	Вірусний гепатит С	Первинний біліарний цироз	Вірусний гепатит С
6.	Ступінь ішемії за даними біопсії донорської печінки	Тяжкий	Середньої тяжкості	Середньої тяжкості	Тяжкий	Середньої тяжкості	Тяжкий
7.	Тривалість операції трас плантації печінки	10 год 20 хв	14 год 10 хв	10 год 10 хв	8 год	12 год 30 хв	9 год 30 хв
8.	Ускладнення та наслідки у перший місяць після операційного періоду	Ексудативний плеврит, правостороння пневмонія.	27-а доба склерозуючий холангіт, стриктура гепатикоєюно анастомозу. Операція: гепатикоєюностомія, ендобіліарне стентування гепатикоєюноанастомозу.	5-а доба: гостре відторгнення трансплантату (пульс-терапія кортикостероїдами дала позитивний ефект)..	6-а доба після операції. Смерть. Причина: Гостра печінкова, серцево-судинна недостатність.	23-я доба. Смерть. Причина – гостре відторгнення трансплантата, розвиток гострої печінковоклітинної і поліорганної недостатності	9-а доба: гострий тромбоз печінкової артерії. Операція: репротезування печінкової артерії, аорто-гепатикоанастомоз з протезом гортекс. 16-й день. Смерть. Причина – гостре гуморальне відторгнення трансплантата.

Нами було обрано для дослідження 23 дні післяопераційного періоду, адже саме цей проміжок часу дозволяє повноцінно порівняти динаміку лабораторних показників у досліджуваних пацієнтів і дає можливість визначити, які лабораторні дані можуть слугувати предикторами гострого відторгнення трансплантату та інших життєво небезпечних ускладнень.

**Результати та обговорення.** Згідно показників міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО), рівня білірубину і креатиніну у п'яти пацієнтів 11–16 балів за шкалою MELD (що вказує на задовільну прогнозовану 3-місячну виживаність пацієнтів), у одного – 22 бали, що є поганим прогностичним чинником у найближчі 3 місяці.

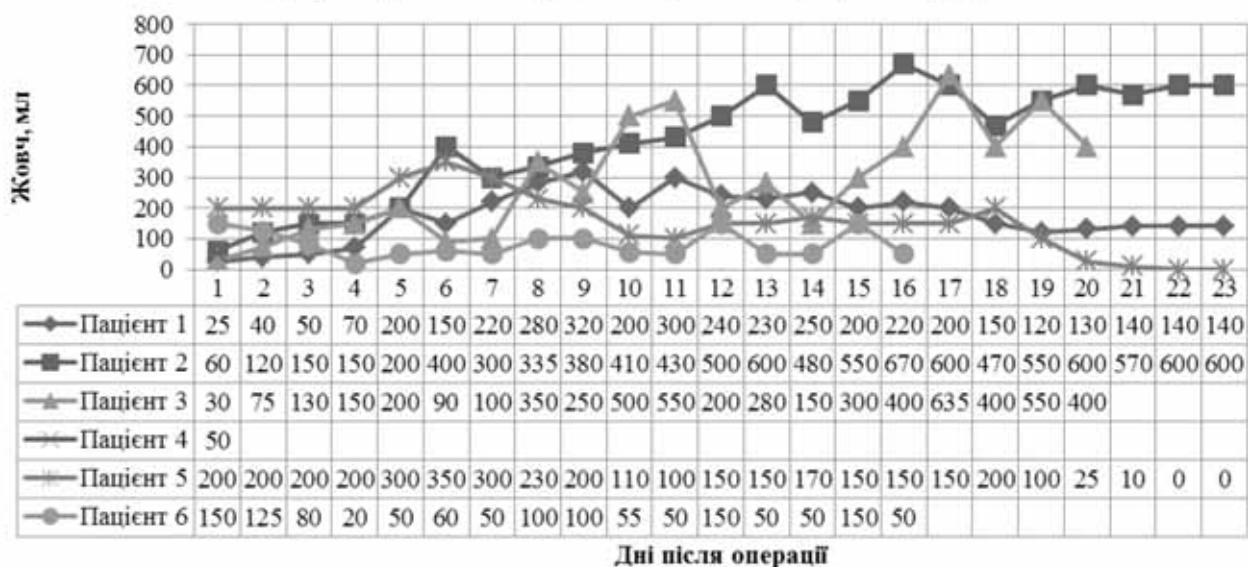
Оцінка функції донорської печінки відбувається одразу після її реперфузії на основі кольору та консистенції паренхіми органа, але тільки жовчоутворення є головною ознакою її життєздатності і корелює з виживанням пацієнта [5,8]. Проаналізуємо ж цей показник у даних пацієнтів (Графік 1). У перші дні після операції у пацієнтів 1–4 кількість жовчі незначна (25–60 мл) у порівнянні з пацієнтами 5, 6, у яких її об'єм сягає 150–200 мл. У пацієнта 2 на 16–17 дні післяопераційного періоду спостерігаються найбільші об'єми жовчі (670–635 мл), а у хворого 1 максимальний об'єм жовчі складав 320 мл і потім по-

мірно зменшився до 140–130 мл. Щодо хворого 3, то крива секреції жовчі має двофазний характер, адже на 6–7-й день спостерігається різке зменшення секреції жовчі, тобто на наступний день діагностованого гострого відторгнення трансплантату. У пацієнтів 5, 6 кількість жовчі тільки поступово зменшувалась.

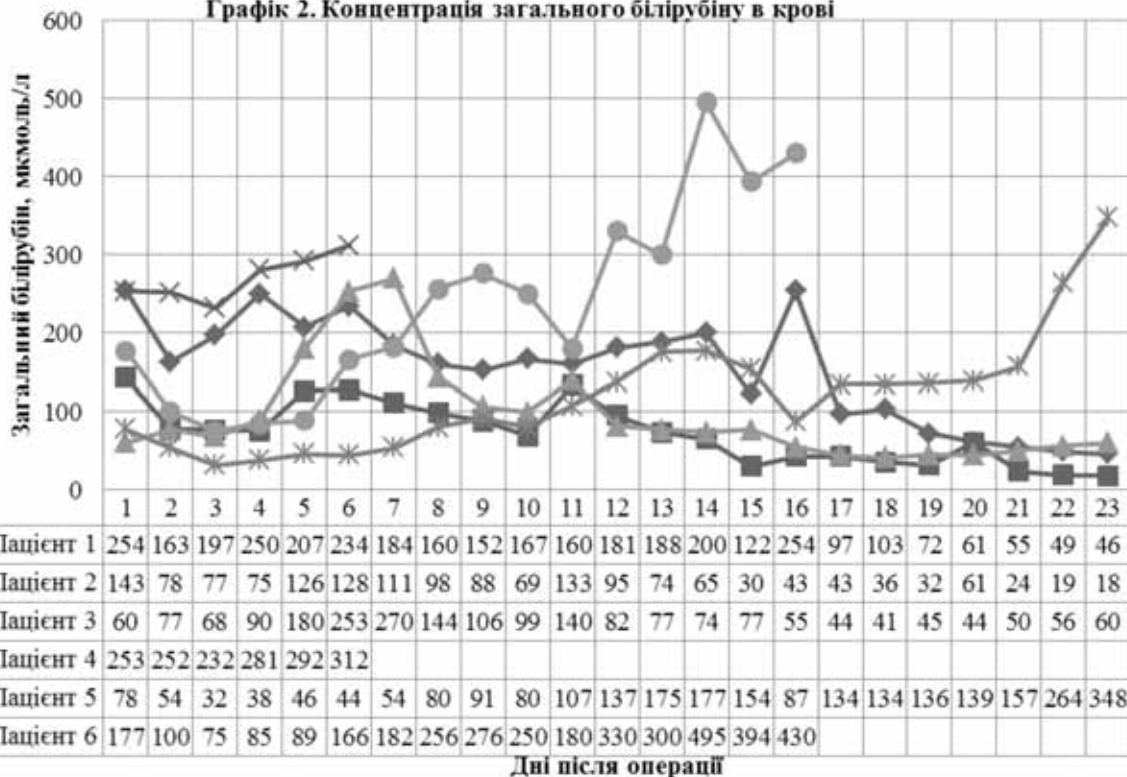
Щодо змін загального білірубину в крові, то у пацієнтів 1, 2 його концентрація тільки поступово зменшується, у хворого 3 за день до гострого відторгнення трансплантату кількість білірубину почала підвищуватись і досягла максимальних значень на 7-й день післяопераційного періоду, після цього його кількість поступово зменшувалась. У пацієнтів 4–6 спостерігалось тільки підвищення кількості білірубину у крові до 312–430 мкмоль/л (за рахунок прямої фракції).

Відомо, що лактацидоз є поганою прогностичною ознакою у ранній післяопераційний період. Щодо пацієнтів 2, 4, 6, то у перший день після операції у них спостерігався високий рівень лактату в крові 7,3–13 ммоль/л (графік 2), але у хворого 2 він швидко нормалізувався наступного дня і надалі його рівень тільки зменшувався, як і у пацієнтів 1, 3. У хворого 4 рівень лактату був підвищений весь час спостереження (це можна пояснити ішемічним ушкодженням донорського органа). У пацієнтів 5, 6 рівень лактату зменшувався у післяопераційний період,

Графік 1. Динаміка секреції жовчі у післяопераційний період



Графік 2. Концентрація загального білірубину в крові



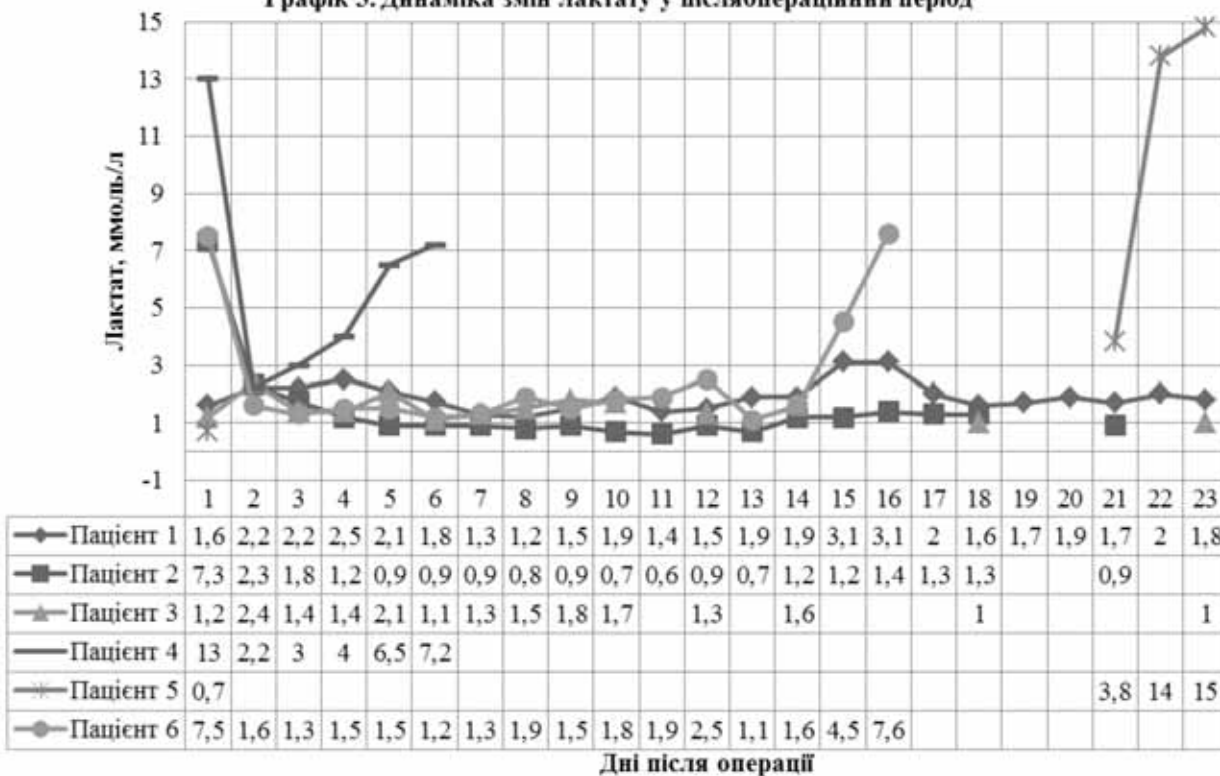
але за 2–3 дні до гострого відторгнення він прогресивно підвищився.

Показники аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартамінотрансферази (АСТ) (графіки 3–4). У всіх пацієнтів у перші дні після операції концентрація амінотрансфераз підвищена, при цьому у наступні 3–5-й дні кількість АЛТ і АСТ ще підвищується. У подальшому концентрація амінотрансфераз у пацієнтів 1, 2, 3 поступово зменшується, щодо інших трьох пацієнтів, то амінотрансферази були весь час були підвищені і під кінець спостереження (останні 3 дні)

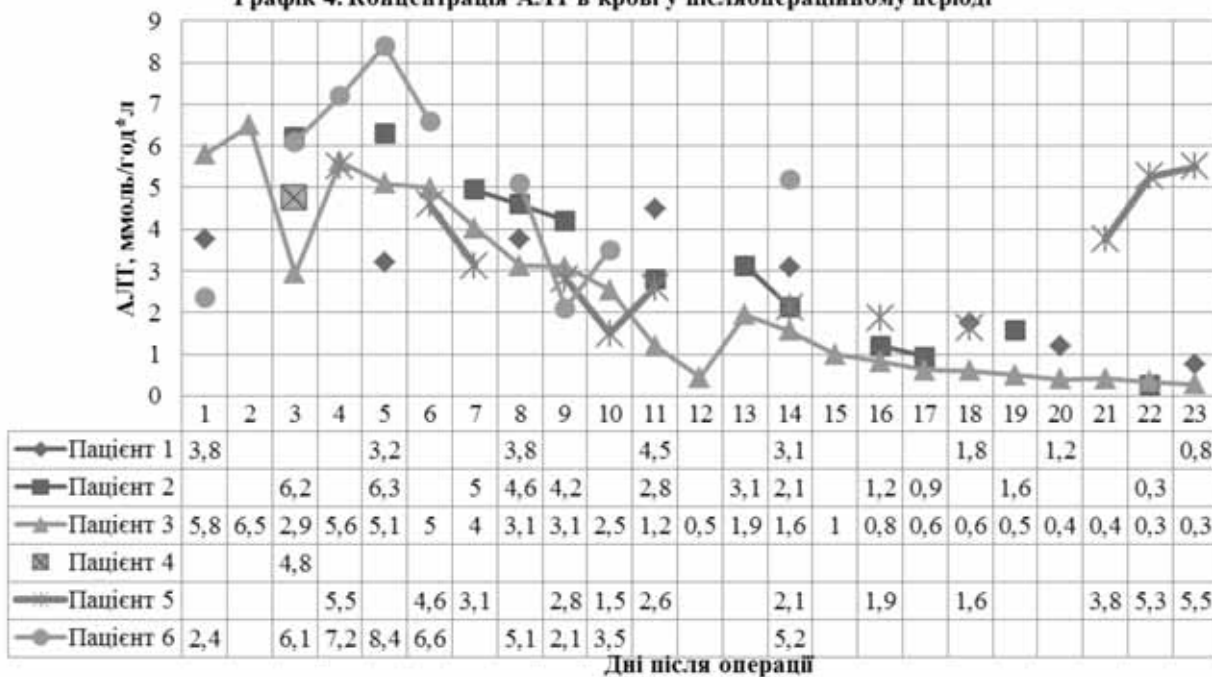
досягли таких значень, як і в перші дні після операції (5,5–5,2 ммоль/год\*л). У хворих 1, 2, 4 у перші 3 дні рівень АСТ більший за кількість АЛТ, що вказує на гемоліз.

Згідно з критеріями ступенів ішемічного ушкодження трансплантата (які в себе включають оцінку рівнів сироваткових амінотрансфераз і коефіцієнту де Рітиса) у пацієнтів 1–5 спостерігається тяжке ішемічне ушкодження алотрансплантату печінки, у пацієнта 6 – помірне ушкодження. Ця градація ушкоджень відображає кількість уражених, але ще життєздатних гепатоцитів.

Графік 3. Динаміка змін лактату у післяопераційний період



Графік 4. Концентрація АЛТ в крові у післяопераційному періоді



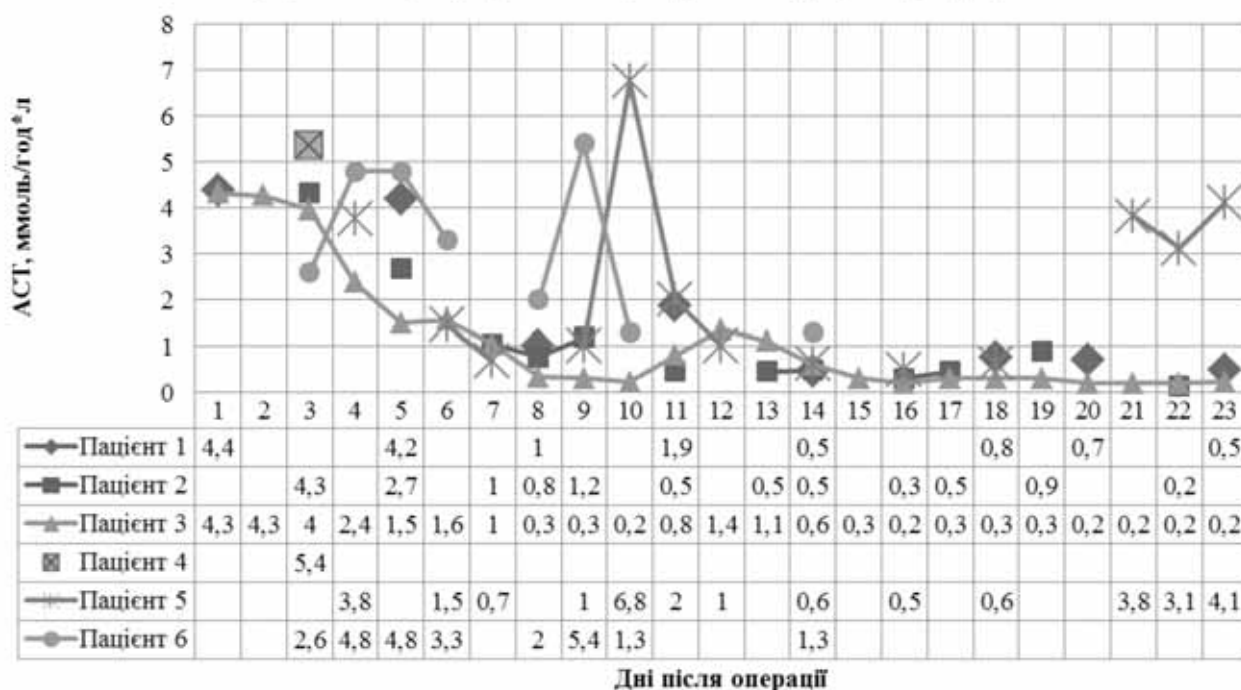
У деякій мірі, відображенням швидкості відновлення функції печінки є також кореляція між прийнятою дозою імунодепресанту і його концентрацією в крові. (таблиця 2).

У наведених змінах концентрації CsA в крові виявлено, що при підвищенні дози препарату визначається яскраво виражена гепатотоксичність (при співставленні з вищенаведеними лабораторними даними), яка у взаємозв'язку з

реперфузійним синдромом призводить до дисфункції трансплантату.

**Висновки:** 1. Для повноцінної оцінки можливого гострого відторгнення печінкового трансплантату необхідно враховувати дані передопераційної оціночної шкали MELD, тонкогілкової біопсії трансплантату, дебіт жовчі в післяопераційному періоді, показники білірубину, амінотрансфераз.

Графік 5. Концентрація АСТ в крові у післяопераційному періоді



Таблиця 2.

Аналіз змін концентрації в крові CsA в залежності від дози CsA у післяопераційному періоді.

Па-цієнт	CsA	Дні після операції																						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1.	Per os, мг	300	300	300	300	300	400	400	425	425	425	425	475	475	475	425	425	360	350	300	300	300	300	200
	В крові, нг/мл	-	-	-	-	-	110	-	189	-	-	-	181	-	-	308	-	358	-	360	-	-	-	390
2.	Per os, мг	400	400	325	325	325	325	300	300	200	250	350	350	350	350	400	400	400	400	400	400	400	400	400
	В крові, нг/мл	-	-	306	-	-	-	248	-	218	-	100	-	304	-	151	156	-	-	196	-	-	202	-
3.	Per os, мг	600	650	650	650	650	750	750	750	750	750	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700
	В крові, нг/мл	-	-	-	-	104	-	-	-	214	-	-	-	217	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	Per os	300	300	300	300	350	350																	
	В крові, нг/мл	-	60	-	-	-	-																	
5.	Per os, мг	150	400	500	400	400	400	400	375	425	375	375	375	375	250	225	225	175	175	175	175	100		
	В крові, нг/мл	-	-	-	269	-	-	-	123	-	-	272	-	-	-	492	-	347	300	-	-	-		
6.	Per os, мг	500	500	500	450	450	450	450	475	475	475	475	525	525	525	525	525							
	В крові, нг/мл	-	-	-	283	-	-	-	-	154	-	-	-	-	307	-	-							

2. Для найбільш інформативної діагностики відторгнення печінкового трансплантату необхідно дослідити імунні маркери відторгнення в залежності від схеми імуносупресії.

Рецензент: к.мед.н., доцент Русанов І. В.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Готьє С. В., Константинов Б. А., Цирульникова О. М. Трансплантация печени. /Руководство для врачей. М.: ООО "Медицинское информационное агентство". – 2008. -248 с.
2. Гранов А. М., Гранов Д. А., Жеребцов Ф. К., Польшалов В. Н., Герасимова О. А., Боровик В. В., Осовских В. В., Майстренко Д. Н., Руткин И. О., Цурупа С. П., Тилеубергенов И. И., Шаповал С. В. Опыт 100 трупных трансплантаций печени в российском научном центре радиологии и хирургических технологий // Вестник хирургии. - 2013.- том 171, № 2 с 74-77
3. Киселева Е. А., Ушакова И. А., Ким Э. Ф., Матвеев Г. П., Бирилина Н. Ю., Вабишевич А. В., К вопросу о предикторах постреперфузионного синдрома при ортотопической трансплантации печени // Анестезиология и реаниматология. – 2012.- № 2 с 31-34
4. Никоненко А.С., Гриценко С.Н., Собакарь В.А., Саленюк В.В., Вороной А. А. Анестезия и интраоперационная интенсивная терапия при трансплантации печени // Трансплантология. – 2011. – № 1-2- с 162-170
5. Никоненко О. С., Ковальов О. О., Гриценко С. М., Никоненко Т. М. Трансплантация печени. Наукове видання. – 3.: ВПК "Запоріжжя", 2000. – 208 с.

6. Павлов Ч. С., Андрейцева О. И., Мусселлус С. Г., Чжао А. В., Ивашкин В. Т. Частота и факторы риска развития отторжения печени после трансплантации // Трансплантология. – 2003. – № 1 – с 26-35

7. Трансплантология. Руководство. Под ред. акад. В.И. Шумакова. – М.: "Медицина", 2006; – 391 с.

8. Хубития М. Ш., Никулина В. П., Годков М. А., Матвеев С. Б., Сюткин В. Е., Чжао А. В. Трансплантация печени: изменение биохимических показателей и параметров иммунной системы у пациентов с разной этиологией цирроза // Анналы хирургии. – 2010.- № 2 – с 46-51

9. Шумаков В. И., Мойсюк Я. Г., Попцов В. Н. и др. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов // Вестн. Трансплантология и искусственных органов. М., 2008. №1. С. 5-13

10. Abhinav Humar, Arthur J. Matas, William D. Payne. Atlas of Organ Transplantation// Springer Verlag London Limited, 2006. – 348 p.

11. Gi-Won Song, Sung-Gyu Lee, Shin Hwang, Ki-Hun Kim, Chul-Soo Ahn, Deok-Bog Moon, Tae-Young Ha, Dong-Hwan Jung. No Immunologic failure in ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation without Splenectomy under the Anti-CD20 Antibody Prophylaxis // The International Liver Transplantation Society 16<sup>th</sup> Annual International Congress. – 2010 – p 94

12. P. Dutkowski, C. Oberkofler, M. Bechir, B. Mullhaupt, P.-A. Clavien. The New MELD Allocation System for Liver Transplantation Saves Lives but Increases Morbidity and Cost.– Prospective study // The International Liver Transplantation Society 16<sup>th</sup> Annual International Congress. – 2010 – p 176

13. European Liver Transplant Registry [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL : <http://www.eltr.org/spip.php?article188>

## ТРУПНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В ЛЕЧЕНИИ ЕЁ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Чудновець А.В.<sup>1</sup>, Коноваленко І.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Запорожский государственный медицинский  
университет, г. Запорожье, Украина

**Резюме.** В статье представлен анализ раннего послеоперационного лечения пациента после трупной трансплантации печени. Дана сравнительная характеристика главных функциональных маркеров печени в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** трупная пересадка печени, острое отторжение трансплантата, иммуносупрессивная терапия.

## LIVER'S CADAVERIC TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF IT'S TERMINAL DISEASES

A. Chudnovets<sup>1</sup>, I. Konovalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Zaporizhzhia State Medical University,  
Zaporizhzhia, Ukraine

**Summary.** The article presents the analysis of the patient's early postoperative treatment after liver's cadaveric transplantation. The comparative characteristic of the main liver's functional markers in the early postoperative period is given.

**Key words:** cadaverous liver transplant, acute transplant rejection, immunosuppressive therapy.