

Ортотопическая трансплантация печени в лечении ее диффузных и очаговых заболеваний

В. Готье. А.К.
Ерамишанцев, О.М.
Цирульникова

Научный центр
хирургии РАМН
(директор -
академик РАМН
Б.А. Константинов),
Москва

Представлен анализ 178 наблюдений за больными с диффузными и распространенными очаговыми поражениями печени с неблагоприятным прогнозом с целью выявления показаний к ортотопической трансплантации печени (ОТП). В результате обследования с учетом выявленных показаний и противопоказаний к ОТП в период с января 1990 по январь 1996 г. 95 пациентов, у которых другие виды лечения были несостоятельны, внесены в лист ожидания ОТП. 17 пациентам выполнено 18 трансплантаций печени, включая экстренную ретрансплантацию и 3 трансплантации части печени от живого родственного донора. Хирургическая техника ОТП предусматривала использование общепринятых методик и собственных модификаций, что обеспечило отсутствие интраоперационной летальности и билиарных осложнений. Длительное выживание - от 2 до 58 месяцев - получено у 7 реципиентов, в том числе после ретрансплантации печени. Качество жизни реципиентов обеспечило восстановление трудоспособности. У 2 реципиентов родились здоровые дети. Применялись двух- и трехкомпонентная схемы иммуносупрессии, включавшие кортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, антитимоцитарный глобулин. Ожидание ОТП в условиях дефицита донорских органов привело к гибели 60.1% потенциальных реципиентов. Причинами смерти во всех случаях являлись прогрессирование основного заболевания печени или его осложнения. При анализе собственного материала широко представлены сведения отечественной и зарубежной литературы. Наличие соответствующего контингента больных и обнадеживающие первые клинические результаты указывают на необходимость дальнейшего развития трансплантации печени в России.

Orthotopic Liver Transplantation for Diffuse and Focal Hepatic Diseases Treatment

S.V. Gautier.
A.K. Eramishantsev,
and
P.M. Tsiroulnikova
Research Center of
Surgery, RAMSci
(Director-
Academician
RAMSci B.A.
Konstantinov),
Moscow

178 patients with severe diffuse and advanced focal lesions of the liver with grave prognosis were evaluated to pinpoint indications for orthotopic liver transplantation (OLT) in period of 1990-1996. 95 patients were referred for OLT and 18 procedures in 17 patients were carried out, including an urgent retransplantation and three partial living related OLT surgical technique supposed using of generally accepted methods and original modification that ensured absence of intraoperative lethality and biliary complications. Survival from 2 d 58 months was obtained in 7 recipients including retransplanted patient. Quality of life was due to restoration of the recipients working capacity. Two recipients gave birth to healthy babies. Patterns of immunosuppression were two- and three-component, including corticosteroids, cyclosporine A, azathioprine, antithymocyte globulin. Waiting for OLT against, scarcity of donor organs led to the death of 60.1 percent of potential recipients. Cause of death in every case was progression of the principal disease or its complications. Data from the literature, published both in Russia and abroad are represented. The incidence of such patients and the first hopeful clinical results point to the need for urgent development of liver

30-летний опыт ортотопической трансплантации печени (ОТП) за рубежом свидетельствует о чрезвычайной популярности этого метода лечения больных, страдающих тяжелыми заболеваниями печени с неблагоприятным прогнозом. Выполнение ОТП обеспечило возможность радикального излечения не только цирроза печени (ЦП) различной этиологии, но и врожденных нарушений метаболизма с первичной локализацией дефекта в гепатоците, билиарной атрезии, а также ряда онкологических поражений [2,6,8,14,15, 28. 42. 61. 64. 67]. К настоящему времени в многочисленных

трансплантационных центрах США, Западной Европы, Австралии и т.д. выполнено более 30000 подобных операций. Достаточное финансирование медицинской науки и практического здравоохранения, принятие законодательных актов, регламентирующих получение донорских органов в условиях смерти мозга, а также высокий уровень общественного сознания населения и медицинских кадров по вопросам органного донорства способствовали широкому распространению ОТП в этих странах. В то же время отсутствие в течение длительного времени или несовершенство имеющихся законодательных основ констатации смерти мозга, отсутствие популяризации посмертного донорства органов среди населения во многом объясняют значительное отставание в области ОТП такой высокоразвитой страны, как Япония, и минимальный клинический опыт этой операции в России и большинстве стран Восточной Европы. В связи с этим принятие в 1992 г. Закона РФ "О трансплантации органов и (или) тканей человека", определившего условия и порядок получения донорских органов, явилось важным фактором для развития отечественной трансплантологии, и в частности, трансплантации печени.

Преимуществом ОТП по сравнению с трансплантацией других органов являются условия подбора пары реципиент - донор, которые значительно упрощены и сводятся к совместимости по группе крови и соответствию антропометрических данных. Исследованиями на больших группах больных доказано, что частота и тяжесть кризов отторжения не повышаются ни при положительной лимфоцитотоксической реакции (crossmatch), ни при несовпадении реципиента и донора по резус-фактору и системам антигенов гистосовместимости [21, 29, 34, 35,44, 60, 63, 66]. Такая иммунологическая толерантность связывается со значительным снижением титров антител хозяина (реципиента), направленных против донорского органа, что в литературе объясняется по-разному. В частности, указывается на "разведение" крови реципиента массивными интра- и послеоперационными гемотрансфузиями при ОТП. Важна и большая масса самой печени, содержащей звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки), секвестрирующие цитолитические антитела, иммунные комплексы и, возможно, иммунокомпетентные клетки, что предупреждает их повреждающее действие на паренхиму трансплантата. Двойной (артериальный и портальный) приток крови к печени, синусоидальная структура микрососудистого русла, выстланного фенестрированным эндотелием без базальной мембраны, значительно повышают устойчивость донорской печени к ишемическому повреждению, являющемуся компонентом в патогенезе отторжения [30,60,63].

Результаты трансплантации печени при несовпадении групп крови по системе АВО существенно хуже по частоте и тяжести кризов отторжения донорского органа [26, 60], однако выполнение такой трансплантации считается допустимым в экстренных ситуациях при отсутствии АВО-совместимого донора [32,37].

За последние годы альтернативой трансплантации печени от трупа стало использование части печени от живого родственного донора, в основном для пересадки детям в условиях дефицита донорских органов. Наибольшее распространение эти операции получили в Японии и США, где достигнуты результаты, сопоставимые с таковыми при обычной ОТП [24, 38, 45, 50].

Мировой опыт ОТП свидетельствует о том, что успех трансплантации печени в основном зависит от трех условий:

- 1) правильного отбора потенциальных реципиентов, определения оптимальных сроков трансплантации, адекватной подготовки больного к ОТП;
- 2) тщательного выполнения всех этапов хирургического вмешательства;
- 3) правильного проведения иммуносупрессии в посттрансплантационном периоде.

Положительный зарубежный опыт ОТП и отечественные экспериментальные работы в этой области [4, 5, 16-18] явились основой для проведения исследования с целью экспериментально-клинической разработки и клинической реализации программы ортотопической трансплантации печени.

Характеристика клинических наблюдений

В период с января 1990 по январь 1996 г. в процессе разработки программы трансплантации печени НИЦ РАМН обследовано 178 пациентов с тяжелыми диффузными и обширными очаговыми поражениями печени. Среди них было 159 взрослых (68 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 15 до 63 лет (средний возраст 37.3 ± 1.1 года) и 19 детей (4 мальчика и 15 девочек) в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст 7.1 ± 1.8 года). Нозологические формы, пол и возраст 113 больных: различными диффузными заболеваниями печени приведены в табл. 1, а 65 пациентов с очаговыми заболеваниями печени (ОЗП) - в табл. 2.

№№ п. п.	Нозологическая форма	Пол муж./жен.	Возраст, годы		n
			от-до	средний	
1	Цирроз печени вирусной этиологии	26/33	15-63	32.9 ± 1.4	59
2	Цирроз печени невыясненной этиологии	4/5	7-56	35.8 ± 5.4	9
3	Первичный билиарный цирроз	0/7	31-52	44.3 ± 2.9	7
4	Первичный склерозирующий холангит	6/8	12-35	26.3 ± 1.9	14
5	Болезнь Вильсона-Коновалова	1/2	27-36	31.3 ± 2.6	3
6	Синдром Бадда-Киари	4/6	21-40	35.2 ± 1.8	10
7	Болезнь Кароли	0/2	11;12	-	2
8	Врожденная внутрпеченочная билиарная гипоплазия	3/4	3-14	7.3 ± 2.9	7
9	Синдром Саммерскилла	1/3	16	-	1
10	Острый вирусный гепатит В	0/1	32	-	1
		Всего			113

Решение о необходимости и возможности ЭТП у конкретного пациента базировалось на соотношении показаний и противопоказаний к этой операции. В связи с этим задачами диагностики

- установление точного диагноза заболевания печени;
- выявление осложнений основного заболевания и определение ближайшего и отдаленного прогноза на жизнь;
- выявление сопутствующих заболеваний;
- поиск противопоказаний и выяснение возможности их устранения.

Независимо от нозологической формы показаниями к ОТП у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) явились необратимые нарушения структуры печени (цирроз) и ее функции, проявлявшиеся в различной степени и в различных комбинациях и приводившие к тяжелым осложнениям, а также неэффективность квалифицированной консервативной терапии. Показания к трансплантации при ОЗП определялись невозможностью выполнения радикальной резекции, а также благоприятным прогнозом для реципиента в зависимости от нозологической формы поражения.

Целью диагностических исследований при острой печеночной недостаточности (ОПН) являлось выяснение диагноза основного заболевания и темпа нарастания клинической симптоматики ОПН, что в последующем определяло показания к экстренной ОТП.

Таблица 2. Пол и возраст больных с очаговыми заболеваниями печени					
№№ п. п.	Нозологическая форма	Пол муж./жен.	Возраст, годы		n
			от-до	средний	
1	Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)	8/14	12-59	36.4 ± 1.2	22
2	Холангиокарцинома	2/3	30-55	44.2 ± 2.8	5
3	Гепатохолангиокарцинома	0/2	31;32	-	2
4	Гепатобластома	1/1	1;8	-	2
5	Инфантильная гемангиоэндотелиома	0/1	5	-	1
6	Гепатоцеллюлярная аденома	0/2	23;50	-	2
7	Гемангиома	9/11	24-61	42.1 ± 1.6	20
8	Карциноид	1/0	40	-	1
9	Метастазы колоректальной аденокарциномы	2/1	32-62	52.0 ± 8.7	3
10	Метастазы аденокарциномы поджелудочной железы	1/0	39	-	1
11	Метастазы лейомиосаркомы	0/1	31	-	1
12	Альвеококкоккоз	3/2	20-40	26.8 ± 3.3	5
Всего					65

Результаты

В результате комплексного клинико-лабораторного, инструментального и морфологического обследований показания к ОТП были выявлены у 106 пациентов с ХДЗП, что определялось наличием следующих проявлений заболевания (синдромов):

- печеночно-клеточная недостаточность - 89;
- портальная гипертензия - 81;
- синдром холестаза - 62;
- активность печеночного процесса - 69;
- системные проявления в виде аутоиммунной цитопении - 29;
- гепаторенальный синдром - 14,

встречавшихся в 23 различных комбинациях, что определяло тяжесть исходного состояния больных.

Невозможность выполнения радикальных резекций печени по поводу обширных ОЗП констатирована у 19 больных. Причинами отказа от резекции являлись:

- распространенность опухолевого поражения (поражение семи-восьми сегментов печени) - 14;
- вовлечение в процесс трех печеночных вен - 3;
- опухолевый тромбоз долевых ветвей воротной вены-1;
- функциональная несостоятельность свободной от опухоли паренхимы печени - 1.

У двух пациентов мы наблюдали ОПН (при остром вирусном гепатите В и ГЦК). Определяющими клиническими проявлениями ОПН были нарастающая желтуха, геморрагический синдром, усугубление неврологической симптоматики, характерной для соответствующих стадий печеночной энцефалопатии (табл. 3). Основными изменениями лабораторных показателей, отражающими усугубление клинической картины, были нарастание уровней билирубина и трансаминаз, снижение

уровней общего белка, альбумина, холинэстеразы, протромбинового индекса, фибриногена крови. Показаниями к трансплантации печени в обоих случаях являлись стремительное нарастание перечисленных проявлений ОПН и отсутствие эффекта от консервативной терапии, включая методы экстракорпоральной детоксикации.

№№ п. п.	Возраст, пол	Диагноз	Клинические проявления*	Лабораторные показатели*	Дополнительные диагностические сведения
1	К., 32 г., жен.	Острый вирусный гепатит В, фульминантная форма	Кома III ст., геморрагический синдром	Билирубин (общий/прямой) 7.5/3.6 мг%; протромбиновый индекс 54%; АСТ 1460 ед./л АЛТ 2320 ед./л	Маркеры вирусов гепатита: HB _s Ag +; HB _e Ab -; HB _c Ag -; HB _e Ab +; HB _c AbIgM +; HB _c Ab сумм -; HDAb -; HCAb -; HAAb -
2	Н., 29 лет, муж.	ГЦК. Состояние после диагностической лапаротомии	Энцефалопатия (сопор), геморрагический синдром	Билирубин (общий/прямой) 3.14/2.9 мг%; альбумин 1.8 г%; протромбиновый индекс 45%; АСТ 1082 ед./л АЛТ 964 ед./л	Интраоперационная биопсия не пораженной опухолью паренхимы печени: выкрашенная дистрофия гепатоцитов

* Неврологический статус и лабораторные показатели, представленные в таблице, соответствуют моменту постановки показаний к экстренной ОТП.

№№ п. п.	Вид абсолютного противопоказания	Диагноз заболевания печени	n
1	Хронический гломерулонефрит	ЦП невыясненной этиологии	1
1	Нарушение кровообращения в системе легочной артерии	Синдром Бадда-Киари	1
2	Хронический миелолейкоз	То же	1
3	Генерализация опухоли печени	ЦП с трансформацией в ГЦК	7
		Первичные опухоли печени	8
4	Репликация вируса гепатита дельта	ЦП вирусной этиологии	8
		Всего	26

Отсутствие показаний к трансплантации печени констатировано у 52 больных с ХДЗП и ОЗП. Мы не считали трансплантацию показанной при нозологических формах с заведомо неблагоприятным посттрансплантационным прогнозом, таких, как холангиокарцинома (у пяти больных) и метастатические поражения печени (у пяти) [28, 33, 53, 56, 67]. В 20 случаях заболевание (морфологически верифицированная кавернозная гемангиома) не угрожало жизни пациента без какого-либо лечения. У 22 больных оказалось возможным применение консервативного (при ХДЗП) или радикального хирургического (при ОЗП) лечения.

В результате проведенных диагностических исследований наряду с описанными разнообразными показаниями к ОТП нами были выявлены абсолютные противопоказания, указанные в табл. 4. Другие общепринятые абсолютные противопоказания [2, 28, 67], такие, как тяжелые нарушения функции сердечно-сосудистой системы, почек, неврологические расстройства, сепсис, специфические инфекции типа туберкулеза, сифилиса, СПИД, ни у одного из обследованных больных выявлены не были.

Под относительными противопоказаниями к ОТП, выявленными у 40 больных, мы подразумевали сопутствующие расстройства здоровья, которые после соответствующего лечения могли быть ликвидированы полностью или сведены до минимальных проявлений в процессе предоперационной подготовки или в ходе самой трансплантации печени.

В качестве относительных противопоказаний у 21 больного с ХДЗП рассматривались: интерстициальный нефрит - 14, сахарный диабет - 4, тромбоз в системе воротной вены - 3. Из общего числа пациентов с ХДЗП и ОЗП у 75 были обнаружены различные очаги инфекции (кариес, дисбактериоз толстой кишки, хронический пиелонефрит, уретрит, кольпит, микоплазменная и цитомегаловирусная пневмония, кандидомикоз), которые встречались в различных сочетаниях между собой и с неинфекционными относительными противопоказаниями и могли служить причиной инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде в условиях медикаментозной иммуносупрессии.

На основании результатов отбора больных с учетом выявленных показаний и абсолютных противопоказаний к ОТП, а также результатов коррекции относительных противопоказаний в лист ожидания донорской печени были внесены 85 пациентов с диффузными и 10 с очаговыми поражениями печени (36 мужского и 59 женского пола в возрасте от 7 до 52 лет, средний возраст 36.5 ± 1.2 года), давших согласие на выполнение ОТП.

Сроки пребывания больных в листе ожидания составили в среднем 7.1 ± 1.2 месяца. За время ожидания донорской печени умерло 57 из 95 потенциальных реципиентов, что составило 60.1%. Летальные исходы у потенциальных реципиентов в период ожидания донорского органа наблюдались в различные сроки пребывания в листе ожидания, несмотря на активное лечение, направленное на стабилизацию их состояния. Причинами смерти во всех случаях явились прогрессирование основного заболевания и его осложнения.

В связи с дефицитом донорских органов удалось выполнить лишь 18 ОТП у 17 пациентов из 95, состоявших в листе ожидания. Органы для 14 трансплантаций и 1 ретрансплантации печени получены от доноров, находившихся в состоянии смерти мозга, а в 3 случаях использована левая доля печени живых родственных доноров (родителей реципиентов). Осложнений у родственных доноров не было. Данные о реципиентах и объеме хирургических вмешательств представлены в табл. 5.

Хирургическая техника ОТП предусматривала последовательное выполнение этапов операции (гепатэктомия, имплантация донорской печени, гемостатические мероприятия) с применением принятых в НЦХ РАМН методик наложения сосудистых и билиарных анастомозов. При ОТП использовались хирургические двуподреберные доступы в модификациях Т. Starzl [58] и R. Calne [49] (рис. 1).

Гепатэктомия в 15 случаях, в том числе при ретрансплантации печени, выполнялась с резекцией позадипеченочного отдела нижней полой вены (НПВ), а при родственных трансплантациях позадипеченочный отдел НПВ реципиента сохранялся. Гепатэктомии во всех случаях, кроме ретрансплантации печени, сопровождалась техническими трудностями и кровопотерей, которые в каждом конкретном случае зависели от степени портальной гипертензии, объема и распространения ОЗП, исходных нарушений свертываемости и технических условий оперирования, влиявших на продолжительность первого этапа операции. Удаление печени дважды сопровождалось резекцией пораженного опухолью правого купола диафрагмы с последующим ушиванием дефекта, а в одном из

Таблица 5. Общая характеристика клинических наблюдений при ОТП							
№№ п. п.	Нозологическая форма поражения печени	Пол/возраст (годы)	Показания к ОТП* (в порядке преобладания синдромов)	Группа крови, реципиент донор	Объем операции	Срок набл. п/о	
1	2	3	4	5	6	7	
1	ЦП вирусной этиологии	жен./37	Печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, синдром холестаза, активность печеночного процесса	$\frac{B(III)}{A(II)}$	Гепатэктомия, ОТП	40 сут	
2	»	муж./32	Портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, синдром холестаза	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, ОТП, грыжесечение	5 сут	
3	Первичный билиарный цирроз	жен./38	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия	$\frac{A(II)}{A(II)}$	Гепатэктомия, ОТП	46 мес**	
4	»	жен./51	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, активность печеночного процесса	$\frac{0(I)}{0(I)}$	»	7 сут	
5	»	жен./49	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, активность печеночного процесса	$\frac{0(I)}{0(I)}$	»	10 сут	
6	Первичный склерозирующий холангит	муж./18	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия	$\frac{A(II)}{A(II)}$	»	58 мес**	
7	»	муж./23	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, активность печеночного процесса	$\frac{A(II)}{A(II)}$	Гепатэктомия, трансплантация левой доли печени от матери	8 сут	
8	»	муж./36	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, ОТП	2 мес**	
9	Болезнь Кароли	жен./12	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, активность печеночного процесса	$\frac{B(III)}{B(III)}$	Гепатэктомия, трансплантация II, III сегментов печени от отца	10 сут	
10	Внутрипеченочная билиарная гипоплазия	муж./3	Синдром холестаза, печеночно-клеточная недостаточность, активность печеночного процесса	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, трансплантация II, III сегментов печени от матери, резекция трансплантата	1 сут	
11	Болезнь Вильсона-Коновалова	муж./19	Портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, синдром холестаза, аутоиммунная цитопения	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, ОТП	14 мес**	
12	Фульминантный вирусный гепатит В	жен./32	Острая печеночная недостаточность	$\frac{A(II)}{B(III)}$	Гепатэктомия, ОТП (экстренная)	3 сут	

Таблица 5. (окончание)						
1	2	3	4	5	6	7
13	Гепатоцеллюлярная карцинома	жен./23	Нерезектабельность	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, ОТП	11 сут
14	»	муж./34	»	$\frac{A(II)}{A(II)}$	Гепатэктомия, гемиколэктомия справа, резекция диафрагмы, ОТП	31 мес
15	»	жен./15	»	$\frac{0(I)}{0(I)}$	Гепатэктомия, ОТП	9 сут
16а	»	муж./29	Функциональная недостат. свободной от опухоли паренхимы при ОПН	$\frac{B(III)}{A(II)}$	Гепатэктомия, резекция диафрагмы, ОТП (экстренная)	13 сут
16б	Криз отторжения	»	Острая печеночная недостаточность	$\frac{B(III)}{B(III)}$	Ретрансплантация (экстренная)	16 мес
17	Альвеококкоз	жен./21	Нерезектабельность	$\frac{AB(IV)}{AB(IV)}$	Гепатэктомия, удаление регионарных лимфатических узлов, ОТП	21 мес**

* Показания к ОТП представлены на момент выполнения операции. В ряде случаев в процессе длительного ожидания операции показания к ОТП могли усугубляться в виде присоединения различных синдромов при ХДЗП или увеличения распространенности ОЗП по сравнению с таковыми при постановке в лист ожидания.

** Жив(а) в настоящее время.

этих наблюдений - правосторонней гемиколэктомией в связи с прорастанием опухоли печеночного угла поперечно-ободочной кишки. В третьем наблюдении были удалены пораженные альвеококком регионарные лимфатические узлы (забрюшинные и медиастинальный, последний - с резекцией перикарда). Окончание гепатэктомии во всех случаях предусматривало временное прекращение портального и кавального кровотоков, при этом в 16 из 18 наблюдений осуществлялось бедренно-портояремное шунтирование с помощью центробежного насоса "Вюрумр" с минутным объемом перфузии в пределах 1750-3800 (средн. 2930.4 ± 110.5) мл/мин.

Имплантация трупной донорской печени производилась по стандартной методике в ортотопическую позицию с последовательным формированием верхнего и нижнего кава-кавальных и портального венозных анастомозов "конец-в-конец", артериальной, а затем билиарной реконструкций (рис. 2 и 3).

Особенности имплантации родственного трансплантата были обусловлены прежде всего отсутствием донорской НПВ и короткими культями печеночной артерии и воротной вены трансплантата. В связи с этим наиболее выгодные условия для его реваскуляризации складывались при размещении донорского фрагмента в позиции правой доли печени, что предусматривало анастомозирование печеночных вен трансплантата по типу "конец-в-бок" с правой стенкой НПВ реципиента и позволило при портальной и артериальной реконструкции в двух наблюдениях

ограничиться дополнительными донорскими венозными фрагментами (вставками) минимальной длины (рис. 4а, 4в), а в одном не использовать вставок (рис. 4б) при адекватной реваскуляризации трансплантатов.

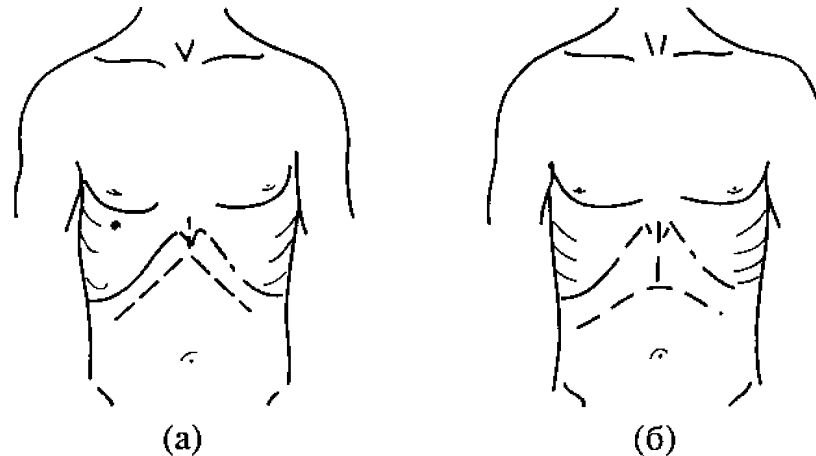


Рис. 1. Хирургические доступы при ОТП: а – по Т. Starzl; б – по R. Calne.

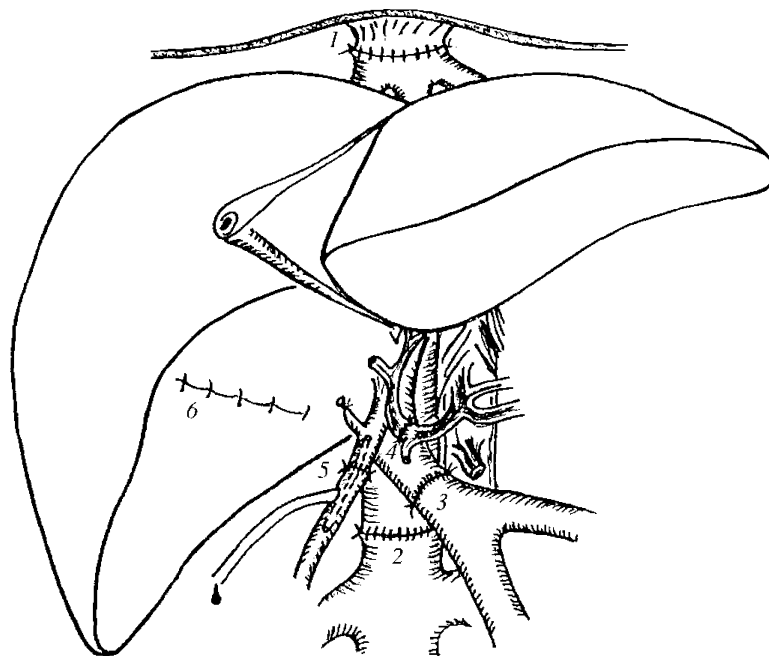


Рис. 2. Имплантированная донорская печень с холедохо-холедохо-анастомозом на Т-образном дренаже (5). 1, 2 – верхний и нижний кава-кавальные анастомозы; 3 – порто-портальный анастомоз; 4 – артерию-артериальный анастомоз; 6 – ложе желчного пузыря.

В связи с различными вариантами артериального кровоснабжения печени как у донора, так и у реципиента восстановление артериального кровотока трансплантата осуществлялось с помощью 10 различных видов артериальной реконструкции, чаще всего с использованием общей печеночной артерии реципиента. Билиарную реконструкцию выполняли в одном из 5 основных вариантов,

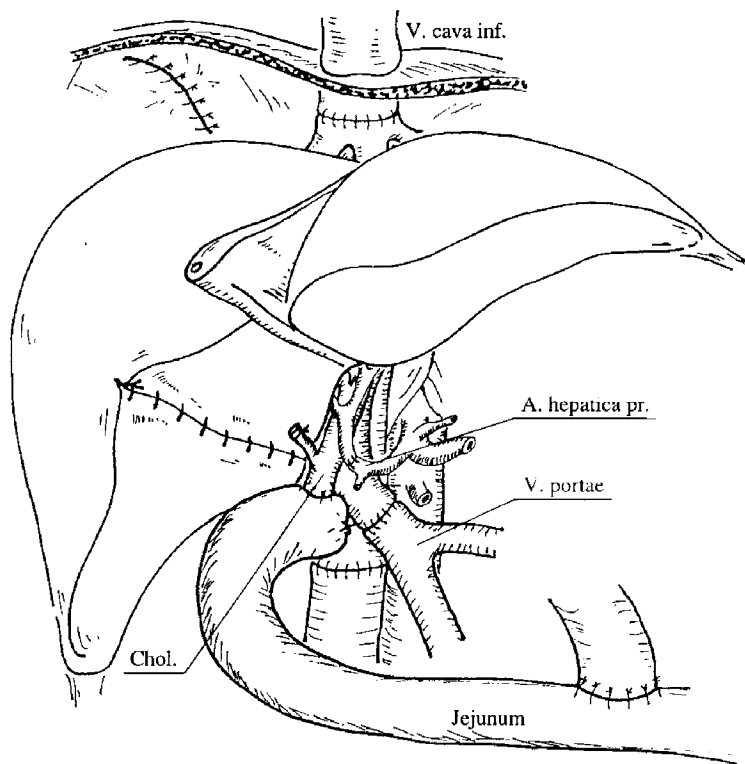


Рис. 3. Имплантированная донорская печень. Билиарная реконструкция с использованием холедохоеюностомии с выключенной по Roux петель тощей кишки.

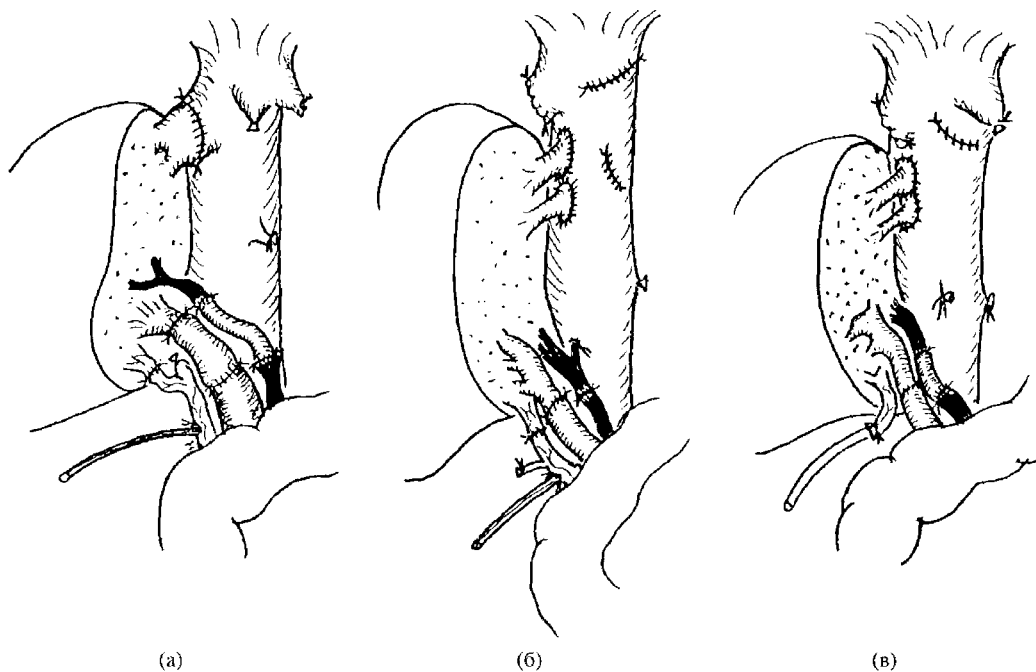


Рис. 4. Варианты имплантации родственных трансплантатов (объяснение в тексте).

включавших билио-билиарные анастомозы "конец-в-конец" на различных уровнях внепеченочных желчных протоков донора и реципиента (рис. 5а-5в), а также гепатикоеюностомию (рис. 5г). Во всех случаях билиарных реконструкций, кроме двух наблюдений гепатикоеюностомии, использовалось как традиционное дренирование с помощью Т-образного дренажа, так и модификация каркасного дренирования при ОТП - через культю пузырного протока трансплантата (см. рис. 5а).

Следует отметить, что с накоплением практического хирургического опыта средний объем кровопотери при последних 6 операциях составил 1758.3 ± 471.2 мл, т.е. снизился в 3.6 раза по сравнению со средней величиной кровопотери для всей серии наблюдений.

Интраоперационной летальности не наблюдалось. 10 реципиентов умерли в сроки от 1 до 40 сут после ОТП. Причинами смерти явились:

- пневмония -3 (№ 2, 7, 13)*;
- сепсис-3 (№ 1, 5, 15);
- тромбоз печеночной артерии - 1 (№ 9);
- ишемическое повреждение кишечника - 1 (№ 10);
- геморрагический инсульт - 1 (№ 4);
- полиорганная недостаточность - 1 (№ 12).

* Здесь и далее клинические наблюдения обозначены номером из табл 5..

Длительное выживание в сроки от 2 до 58 (средн. 26.9 ± 7.4) мес получено у 7 реципиентов. Поздняя летальность была обусловлена генерализацией ГЦК у 1 больного (№ 14) через 31 мес. после ОТП и хроническим отторжением трансплантированной печени у другого (№ 16).

Во всех случаях на ранних сроках после ОТП нами применялась 2-компонентная (кортикостероиды и циклоспорин А) схема иммуносупрессии (рис. 6). Кризы отторжения трансплантата наблюдались у 6 пациентов и были купированы консервативно во всех случаях, кроме одного (№ 16а), когда была выполнена ретрансплантация печени. В связи с постепенным накоплением нефротоксического эффекта циклоспорина А и развитием гипертензионного синдрома во всех случаях длительного выживания реципиентов осуществлен переход на трехкомпонентную схему иммуносупрессии путем назначения азатиоприна, позволявшего снизить дозы циклоспорина А.

Динамическое наблюдение за 7 длительно выжившими реципиентами позволило оценить возможности двух- и трехкомпонентного протоколов иммуносупрессии и адекватно подбирать дозы иммунодепрессантов, что обеспечило хорошее качество жизни, включая возвращение к учебе или профессиональной деятельности. Рождение детей наблюдали у реципиента № 6 и у реципиентки № 17 в сроки соответственно 45 и 17 мес после ОТП. Дети здоровы, развиваются нормально.

Обсуждение полученных результатов

Изучение отечественных работ, посвященных вопросам лечения конечных стадий диффузных заболеваний печени и её обширных очаговых поражений [1, 3, 7, 9, 13], убедительно свидетельствует о существовании в нашей стране большого контингента больных, для которых исчерпаны возможности традиционных методов лечения, как терапевтических, так и хирургических. На основании проведенных нами исследований, с учетом выявленных показаний, противопоказаний и психологического готовности пациентов к операции можно утверждать, что, по крайней мере, у 50% этих больных имеются все основания для выполнения ортотопической трансплантации печени. Нозологические формы поражений печени у больных, состоявших в листе ожидания НЦХ РАМН, вполне традиционны для всех трансплантационных центров, однако их процентное соотношение представляет особенности российского контингента потенциальных реципиентов донорской печени. Результаты проведенного отбора свидетельствуют о значительном преобладании (52.2%) больных ЦП вирусной этиологии по сравнению с зарубежными центрами (2-25%) при значительно меньшем числе случаев ЦП неуточненной этиологии среди наших больных [25, 36, 67].

Согласно литературным данным [60, 61, 67], первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит являются наиболее перспективными в плане посттрансплантационного прогноза нозологическими формами поражений печени. В наших наблюдениях именно при этих заболеваниях получены оптимальные результаты в виде длительного выживания с хорошим качеством жизни.

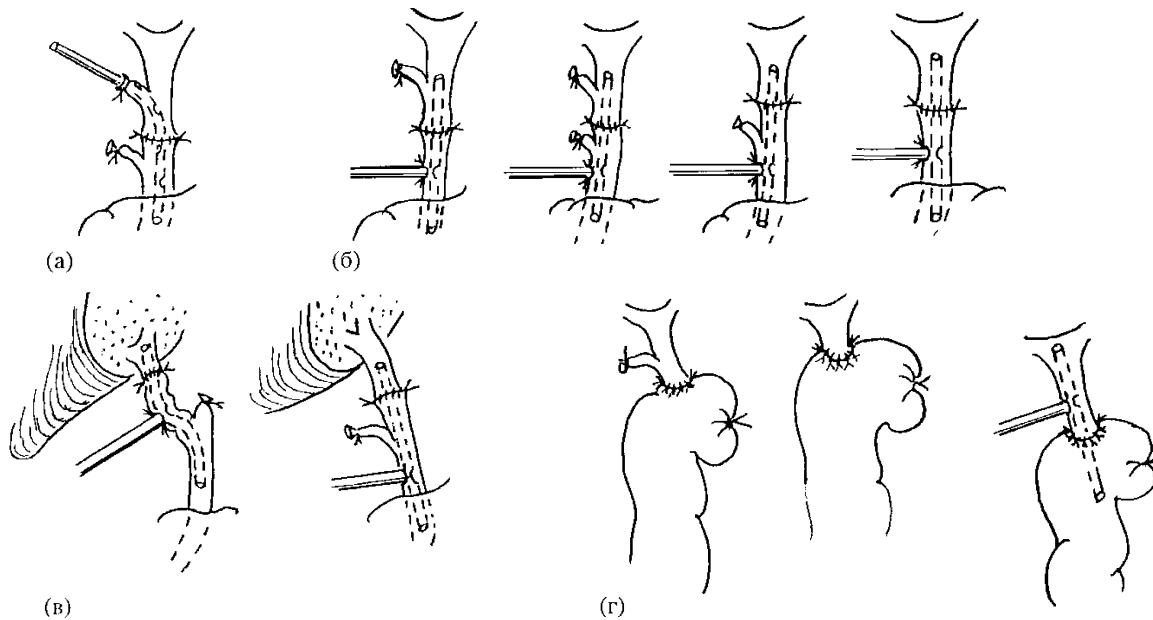


Рис. 5. Варианты билиарной реконструкции при ОТП (объяснение в тексте).

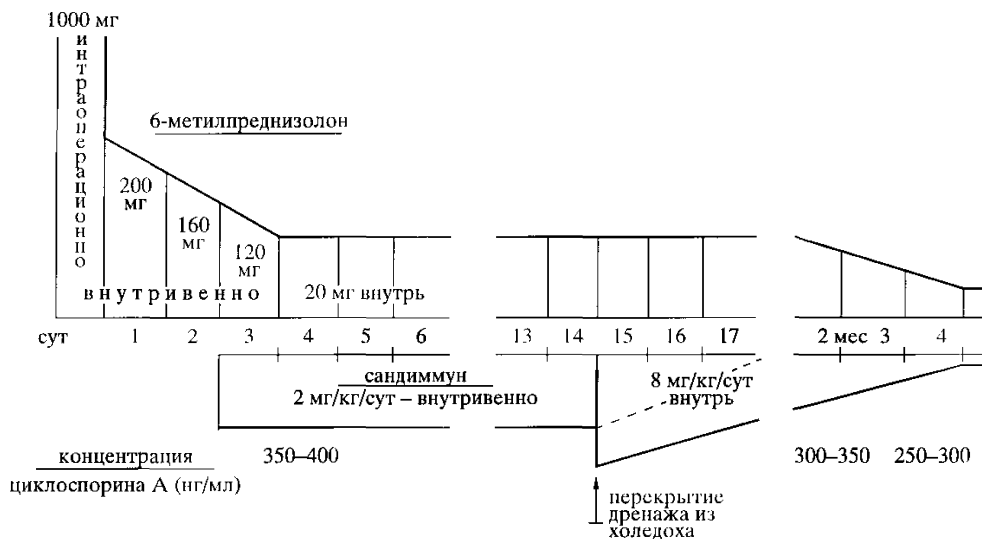


Рис. 6. Двухкомпонентная схема медикаментозной иммуносупрессии после ОТП.

Несмотря на относительно короткие сроки выживания реципиентов после ОТП при ГЦК [43, 51, 53], печеночно-клеточный рак остается традиционным показанием к трансплантации, особенно в начале развития трансплантационных программ, так как позволяет надеяться на хороший

непосредственный результат в связи с удовлетворительным исходным состоянием реципиентов. Особое место среди показаний к ОТП занимает альвеококкоз. Мировой опыт трансплантации печени при альвеококкозе весьма ограничен, однако благоприятен [22]. Учитывая частоту этого заболевания в Сибири, на Дальнем Востоке и на юге России, а также наш первый успешный опыт пересадки печени пациентке с альвеококкозом, данное направление представляется перспективным.

Анализ клинического применения ОТП позволил выявить хирургические особенности при практическом осуществлении различных этапов операции в зависимости от конкретных анатомических и клинических вариантов. Несмотря на имевшийся обширный зарубежный опыт ОТП, во многом предусматривавший наблюдавшиеся нами ситуации, приобретение и анализ собственного опыта представляли значительный интерес и объясняли необходимость детализации отдельных этапов выполненных нами операций.

Существующая среди европейских трансплантологов отчетливая тенденция к отказу от вено-венозного шунтирования при ОТП [20, 54] во многом связана с накоплением многотысячного опыта трансплантаций, высоким уровнем подготовки анестезиологов и доступностью любых средств экстракорпоральной детоксикации при возникновении осложнений со стороны почек и/или кишечника. С другой стороны, располагающие не меньшим опытом американские хирурги упорно придерживаются протокола использования вено-венозного шунтирования при ОТП у взрослых [27, 48, 57, 59]. Как показали наши немногочисленные наблюдения, вено-венозное шунтирование при сравнительно редких ОТП благоприятно сказывалось на течении операции и позволяло поддерживать стабильность гемодинамических показателей во время беспеченочного периода. В связи с этим представляется очевидным, что в условиях становления программы трансплантации печени применение вено-венозного обхода необходимо для создания оптимальных условий для реципиента и оперирующей бригады.

Как показали наши наблюдения, реваскуляризация донорской печени от трупа не представляла каких-либо особенностей. Многочисленные варианты артериальной реконструкции во всех случаях обеспечивали проходимость анастомозов и адекватную артериальную интраоперационную реперфузию трансплантата. Значительный интерес представляла имплантация части печени от живого родственного донора. Ограниченная длина культей воротной вены и артерии трансплантата левой доли печени, помещенной в ортотопическую позицию, согласно данным литературы [23, 31], предполагала использование венозных вставок и, соответственно, наложение дополнительных сосудистых анастомозов, увеличивая риск тромбирования [68]. В связи с этим в отличие от стандартной описанной в литературе методики [46, 52, 62, 68], нам представлялось целесообразным помещать такой трансплантат в позицию правой доли печени.

Вариант реконструкции желчеотведения выбирался в зависимости от конкретной анатомической ситуации, возникавшей после имплантации, венозной и артериальной реперфузии донорской печени, с учетом состояния внепеченочных желчных протоков и их пригодности к анастомозированию. Выполнение билио-билиарных и билио-дигестивных анастомозов требовало прецизионной техники и соответствующих шовных материалов, опыт использования которых описан в ряде наших предыдущих работ [10-12]. Как показали дальнейшие наблюдения, представленная методика билиарной реконструкции обеспечила отсутствие билиарных осложнений во всех случаях вопреки существующему в литературе мнению о преобладании этих осложнений среди прочих хирургических после ОТП [19, 39, 41, 47].

Многолетний зарубежный опыт использования трансплантации печени свидетельствует о возможности рождения у реципиентов здоровых детей. При этом успешное проведение беременности, родов, а также нормальное последующее развитие детей во многом зависят от выраженности реакции отторжения, а, соответственно, от доз иммунодепрессантов [40, 55, 65]. Благоприятные

условия для деторождения после ОТП складываются у реципиентов, получающих малые дозы иммунодепрессантов, что имело место в наших наблюдениях.

Работа по программе трансплантации печени в течение 6 лет показала, что длительное ожидание операции в связи с сохраняющимися трудностями в организации обеспечения донорскими органами значительно ухудшает состояние потенциальных реципиентов и, соответственно, отрицательно влияет на результаты ОТП. В то же время результаты проведенного исследования указывают на необходимость дальнейшего развития трансплантации печени в России в связи с наличием соответствующего контингента больных, а также получением первых обнадеживающих клинических результатов, мало отличающихся от таковых в начале функционирования зарубежных трансплантационных программ [67].

Список литературы

1. *Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Яковенко Э.П. и др.* Характеристика хронических заболеваний печени с наличием сывороточных маркеров вируса гепатита В // Тер. архив. 1988. Т. 60. № II. С. 23-28.
2. Введение в клиническую трансплантологию / Ред. Константинов Б.А., Дземешкевич С.Л. М., 1993. 391 с.
3. *Вишневский В.А.* Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 36 с.
4. *Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А., Волкова Н.В.* Некоторые вопросы трансплантации печени в эксперименте и клинике // Хирургия. 1972. № 1. С. 138-145.
5. *Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А., Михайлов А.Т. и др.* Актуальные вопросы трансплантации печени в эксперименте // Хирургия. 1976. № 1. С. 11-18.
6. *Ерамишанцев А.К., Готье С.В., Цирульникова О.М., Скипенко О.Г.* Ортотопическая трансплантация печени // Клин. медицина. 1991. № 10. С. 12-15.
7. *Журавлев В.А.* Большие и предельно большие резекции печени. Изд-во Саратовского ун-та, 1986. 214 с.
8. *Константинов Б.А., Ерамишанцев А.К., Готье С.В. и др.* Ортотопическая трансплантация печени (первый клинический опыт) // Хирургия. 1993. № 3. С. 32-44.
9. *Логинов А. С., Блок К). Е.* Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987. 267 с.
10. *Милонов О.Б., Готье С.В., Лидов П.И.* Прецизионный шов желчных протоков. // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. Ч. 2. Новые перспективные направления в хирургии. Иркутск, 1988. С. 81-82.
11. *Милонов О.Б., Мовчун А.А., Смирнов В.А., Готье С.В.* Опыт повторных реконструктивных и восстановительных операций на желчных путях // Хирургия. 1988. №6. С. 111-116.
12. *Мовчун А.А., Завенян З.С., Готье С.В.* Методы коррекции и профилактики Рубцовых стриктур желчных протоков // Вести. АМН СССР. 1990. № 10. С. 40⁷.
13. *Подымова С.Д.* Болезни печени. М.: Медицины, 1993. 543 с.
14. *Цирульникова О.М., Готье С.В., Скипенко О.Г. и др.* Лист ожидания трансплантации печени: принципы формирования, результаты наблюдения// Российск, журн. гастроэнтерологии, гепатологии. 1993. Т. 1. №2. С. 79-85.
15. *Цирульникова О.М.* Принципы обследования, отбора и предоперационной подготовки больных для трансплантации печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 28 с.
16. *Шапкин В.С.* Резекции печени. М.: Медицина, 1967. 299 с.
17. *Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Журавлев В.А.* Пересадка левой доли печени (анатомическое исследование) // Хирургия. 1978. № 3. С. 43-60.
18. *Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А. и др.* Пересадка левой доли печени в эксперименте и клинике // Хирургия. 1978. №6. С. 22-29.

19. *Anselmi M., Sherlock D., Buist L. et al.* Gallbladder Conduit vs. End-to-End Anastomosis of the Common Bile Duct in Orthotopic Liver Transplantation // *Transpl. Proc.* 1990. V. 22. № 5. P. 2295-2296.
20. *Ardaiz J., Turrion V.S., Mora N.P. et al.* Evaluacion de un programa de trasplante hepatico. Experiencia en los 71 primeros casos // *GastroenteroL hepatolog.* 1989. V. 12. № 5. P. 24.
21. *Brems J.J., Hiatt J.R., Colonna J.O. et al.* Variables Influencing the Outcome Following Orthotopic Liver Trans-plantation//*Arch.Surg.* 1987. V. 122.P. 1109-1111.
22. *Bressoni-Hadni S., Franza A., Mignet J.P. et al.* Orthotopic Liver Transplantation for Incurable Alveolar Echinococcosis of the Liver: Report of 17 Cases // *Hepatology.* 1991. V. 13. №6. P. 1061-1070.
23. *Broelsch C.E., Emond J.C., Thistlethwaite J. et al.* Liver Transplantation Reduced Size Donor Organs // *Transplantation.* 1988. V. 45. № 3. P. 519-523.
24. *Broelsch C.E., Whittington P.F., Emond J.C. et al.* Liver Transplantation in Children from Living Related Donors // *Ann. Surg.* 1991. V. 214. № 4. P. 428^38.
25. *Busuttil R.W., Goldstein L.I., Danovich G.M. et al.* Liver Transplantation Today // *Am. Int. Med.* 1986. V. 104. P. 377-389.
26. *Busuttil R.W., Colonna J.O., Hiatt J.R. et al.* The First 100 Liver Transplants at UCLA // *Ann. Surg.* 1987. V. 206. P. 387-399.
27. *Busuttil R.W., Shaked A., Millis M. et al.* One Thousand Liver Transplants. The Lessons Learned // *Ann. Surg.* 1994. V. 219. № 5. P. 49(M99).
28. *Cosimi A.* Update on Liver Transplantation // *Transpl. Proc.* 1991. V. 23. № 4. P. 2083-2090.
29. *Cuervas-Mons V., Millan J, Gavaler J.S. et al.* Prognostic Value of Preoperatively Obtained Clinical and Laboratory Data in Predicting Survival Following Orthotopic Liver Transplantation//*Hepatology.* 1986. V. 6. P. 922-927.
30. *Davies H.F., Pollard S.G., Calne R.Y.* Soluble HLA Antigens in the Circulation of Liver Graft Recipients // *Transplantation.* 1989. V. 47. P. 524-527.
31. *Emond J.C., Heffron T.* Short Term Results of Living Related Liver Transplantation // *Jap. J. Ped. Surg.* 1993. V. 29. №1. P. 53-57.
32. *Fischel R.J., Ascher W.D., Payne O.K. et al.* Pediatric liver Transplantation across ABO Blood Groop Barriers // *Transpl. Proc.* 1989. V. 21. P. 2221-2222.
33. *Friend P.J., Lim S., Smith M. et al.* Liver Transplantation in the Camdridge / King's College Hospital Series - the First 400 Patients // *Transpl. Proc.* 1989. V. 21. P. 2397-2398.
34. *Gordon R.D., Fung J.J., Markus D. et al.* The Antibody Crossmatch in Liver Transplantation // *Surgery.* 1986. V. 100. P. 705-713.
35. *Gordon R.D., Iwatsaki S., Esquivel C.O. et al.* Liver Transplantation across ABO Blood Groops // *Surgery.* 1986. V. 100. P. 342-348.
36. *Gordon R.D., Shaw B.W., Iwatsaki S. et al.* Indication for Liver Transplantation in the Cyclosporine Era // *Surg. Clin. North Am.,* 1986. V. 66. № 3. P. 541-556.
37. *Gugenheim J., Samuel D., Fabiani B. Et al.* Rejection of ABO Incompatible Liver Allografts in Man // *Transpl. Proc.* 1989. V. 21. P. 2223-2224.
38. *Heffron G., Emond C.* Segmental Liver Transplantation in Children: Reduced Size Cadaveric, Split and Living Related//*Transpl. Sci.* 1992. V. 2. №1. P. 28-33.
39. *Hiatt J.R., Quinones-Baldrich WJ., Ramming K.R. et al.* Operations upon the Bilary Tract During Transplantation of the Liver // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1987. V. 165. P. 89-93.
40. *Hill C.W., Morris N.H., Shaw R.W. et al.* Pregnancy after Orthotopic Liver Transplantation // *Br. J. Obstet. Gynecol.,* 1991. V. 98. P. 719-721.
41. *Hofer M, Hohnke Ch, Lee K.S. et al.* Probleme der Reekonstruktion des Gallenabflusses bei der orthotopen Lebertransplantation // *Langenbecks Arch. Chir.* 1987. V. 371. P. 49-58.

42. *Isai H., Sheil A.G.R., McGaughan G.W. et al.* Fulminant Hepatic Failure and Liver Transplantation // *Transpl. Proc.* 1992. V. 24. №4. P. 1475-1476.
43. *Iwalsuki S., Starzl T.E., Todo S. et al.* Experience of 1.000 Liver Transplants under Cyclosporine-steroid Therapy: A Survival Report//*Transpl.Proc.* 1988.V.20 (suppi. 1). 3.498-504.
44. *Jain A.B., Fung J.J., Todo S. et al.* Morbidity Other Than Rejection with Primary Liver Transplantation: 1000 Consecutive Cases // 14th Ann. Meeting. Chicago, 1995. P. 95.
45. *Kawarasaki H., Makuuchi M., Ishisone S. et al.* Partial Liver Transplantation from Living Related Donors // *Transpl. Proc.* 1992. V. 24. № 4. P. 1470-1472.
46. *Kawasaki S., Makuuchi M., Ishizone S. et al.* Liver Regeneration in Recipients and Donors after Transplantation//*Lancet.* 1992. V. 7. P. 580-581.
47. *Klein A.S., Savader S., Burdick J.F. et al.* Reduction of Morbidity and Mortality from Biliary Complications after Liver Transplantation // *Hepatology.* 1991. V. 14. №5. P. 818-823.
48. *Krom R.A.F., Wiesner R.H., Rettke S.R. et al.* The First 100 Liver Transplantations at the Mayo Clinic // *Mayo Clin. Proc.* 1989. V. 64. P. 84-94.
49. Liver Transplantation. / Ed. R. Calne Grune and StraT-ton, 1987.571 p.
50. *Mori K., Nagata I., Yamagata S.* The Introdction of Microvascular Surgery to Hepatic Artery Reconstruction in Living-Donor Liver Transplantation - Its Surgical Advantages Compared with Conventional Procedures // *Transplantation.* 1992. V. 54. № 2. P. 263-268.
51. *O'Grady J.G., Robson R.J., Rolles K. et al.* Liveer Transplantation for Malignant Disease // *Ann. Surg.* 1988. V. 207. № 4. P. 373-379.
52. *O'Grady J.G., Williams R.* Present Position of Liver Transplantation and its Impact on Hepatological Practice // *Gut.* 1988. V. 29. P. 566-570.
53. *Pichlmayr R., Ringe B., Wittekind C. et al.* Liver Grafting for Malignant Liver Tumors // *Transpl. Proc.* 1989. V. 21. №1. P. 2403-2405.
54. *Ringe B., Bornscheuer A., Blumhardt G. et al.* Experience with Veno-Venous Bypass in Human Liver Transplantation //*Transpl. Proc.* 1987. V. 19. № 1. P. 2416.
55. *Scantlebury V., Gordon R., TzakisA. et al.* Childbearing after Liver Transplantation // *Transplantation.* 1990. V. 49. № 2. P. 317-321.
56. *Shaw B.W., Wood P.P., Stratta R.J. et al.* Transplantation of the Liver // *Surgical Treatment of Digestive Disease / Ed. F.J. Moody, 2nd ed. Chicago: Yearbook Med. Publ. 1989. P. 423^54.*
57. *Smith M.F., Klinck J.R., Hayman G.A.* Percutaneous Cannulation for Veno-Venous Bypass in Liver Transplantation // *Abstr. Liver Group Intensive Care. Rome, 1992. P. 41.*
58. *Starzl T.E.* Experience in Hepatic Transplantation. Phyladelphia: W.B. Saunders Company, 1969. P. 306.
59. *Starzl T.E., Demetris A.J.* Liver Transplantation: A 31-Year Respective. Part I // *Curr. Probi. in Surgery.* 1990. V. 27. № 2. P. 51-116.
60. *Starzl T.E., Demetris A.J.* Liver Transplantation: A 31 -Year Respective. Part II // *Curr. Probi. Surgery.* 1990. V. 27. № 3. P. 1 19-178.
61. *Starzl T.E., Demetris A.J.* Liver Transplantation: A 31-Year Respective. Part III // *Curr. Probi. Surgery.* 1990. V. 27. № 4. P. 183-240.
62. *Tanaka K., Ijimoto S., Tokunagu Y. el at.* Surgical Techniques and Innovations in Living Related Liver Transplantation //*Ann. Surg.* 1993. V. 217. № 1. P. 82-91.
63. *Transplantation of the Liver /Ed. W.C. Maddrey. N. Y.: Elsevier, 1988.342 p.*
64. *Van Thiel D.H., Makowka L., Starzl T.E.* Liver Transplantation: Where It's Been and Where It's Going //*Gastroenterol. Clin. North Am.* 1988. V. 18. № 1. P. 1-18.
65. *Ville Y., Fernandez H., Samuel D. et al.* Pregnancy in Liver Transplant Recipients: Course and Outcome in 19 cases//*Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. V. 168. № 3. Part 1. P. 896-902.

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ. Т. 1, №1. 1996. С.38-51.

66. *Wiesner R.H.* Optimal Dosing of Cyclosporine in Liver Transplantation, 14th Ann. Meeting. Chicago, 1995. P. 151.
67. *Williams W.* Hepatic Transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990. 245 p.
68. *Yamaoka Y., Ozawa K., Tanaka A. et al.* New Devices for Harvesting a Hepatic Graft from a Living Donor // Transplantation. 1991. V. 52. №1. P. 157-160.