

На правах рукописи

ЗУБЕНКО СТЕПАН ИГОРЕВИЧ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПОРТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ

3.1.14. – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор

Готье Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Шабунин Алексей Васильевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Коробка Вячеслав Леонидович – доктор медицинских наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «27» декабря 2022 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21
Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения декомпенсированного цирроза печени, а также некоторых злокачественных новообразований печени [Зубенко С.И., 2017; Busuttil R.W., 2014]. За более чем 50-летнюю историю развития трансплантации печени безопасность и предсказуемость вмешательства значительно возросла, в большом количестве центров данная операция выполняется на рутинной основе. Тем не менее, остаются состояния, при которых выполнение трансплантации печени по настоящее время сопряжено с крайне высокими хирургическими рисками. Одним из наиболее важных является предрасполагающий тромбоз воротной вены у реципиента.

Неопухольный тромбоз воротной вены (ТВВ) является часто встречающимся состоянием при декомпенсированном циррозе печени [Любимый Е. Д., 2016; Ozdemir F., 2017; Rugivarodom M., 2020; Salsamendi J.T., 2016]. В течение длительного времени порталный тромбоз считался противопоказанием к трансплантации печени в связи с высокими рисками интра- и послеоперационных осложнений, а также технической сложностью восстановления адекватного порталного кровотока [Manzia T.M., 2016; Ozdemir F., 2017].

Однако, благодаря развитию хирургической техники, усовершенствованию медикаментозного и диагностического обеспечения при трансплантации печени подход к лечению таких пациентов изменился [Ozer A., 2019]. При своевременной диагностике тромбоза воротной вены адекватно назначенная антикоагулянтная терапия позволяет добиться стабилизации процесса и, в значительном числе случаев, реканализации тромба до операции с возможностью выполнения «классической» порталной реконструкции с хорошими непосредственными и отдаленными результатами [Sanchez-Osaña R., 2019].

В группе реципиентов печени с порталным тромбозом, вовлекающим не только ствол, но и основные притоки воротной вены выполнение трансплантации печени сопряжено с высокими рисками интра- и послеоперационных осложнений [Flores A., 2017; Wang S., 2021]. Применение современных классификаций, тщательно проведенное предоперационное обследование позволяет выбрать оптимальную стратегию подготовки реципиента к операции [Gao P.J., 2016; Gomez G.C., 2018; Kobe A., 2016; Teixeira U.F., 2016]. Распределение органов с учетом факторов риска как донора, так и реципиента способствует снижению риска таких грозных осложнений как первично-нефункционирующий трансплантат и тромбоз артерии трансплантата [Nacif L.S., 2021; Stravitz R.T., 2019]. Выбор методики реконструкции порталного кровотока при трансплантации печени у реципиентов с тромбозом воротной вены критически важен не только с точки зрения функции пересаженного органа, но и как способ устранения проявлений порталной гипертензии в послеоперационном периоде [Bhangui P., 2011; Magistri P., 2018; Teixeira U.F., 2016]. Использование методов сосудистой пластики, воссоздания экстраанатомических путей декомпрессии порталного русла позволяет успешно выполнить трансплантацию печени в большинстве случаев распространенного тромбоза воротной вены [Manzia T.M., 2016; Ponziani F.R., 2014; Qi X., 2015; Sherman C., 2020].

В настоящее время в литературе не существует единого подхода к диагностике, лечению и подготовке к трансплантации печени пациентов с тромбозом воротной вены.

Цель исследования

Оценка эффективности и улучшение результатов трансплантации печени при тромбозе воротной вены.

Задачи исследования

1. Изучить результаты трансплантации печени у пациентов с тромбозом воротной вены в сравнении с пациентами без такового
2. Оценить факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов у реципиентов донорской печени с предтрансплантационным тромбозом воротной вены
3. Оценить эффективность примененных способов портальной реконструкции при тромбозе воротной вены
4. Изучить донорские факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов у реципиентов печени с тромбозом воротной вены.

Научная новизна

Обобщен обширный опыт трансплантации печени у реципиентов с тромбозом воротной вены различной степени. Проведен многофакторный анализ риска неблагоприятных исходов.

Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с тромбозом воротной вены, ожидающих трансплантацию печени.

Получены новые данные результатов оценки факторов риска неблагоприятного исхода при сравнении эффективности различных методик реконструкции портального кровотока у реципиентов печени с неопухолевым тромбозом воротной вены различной степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования сформулирован алгоритм диагностики, скрининга и предтрансплантационной терапии тромбоза воротной вены у реципиентов печени от посмертного донора. Выявлены значимые прогностически неблагоприятные факторы до и после трансплантации печени при портальном тромбозе. Проведена модернизация существующих алгоритмов обследования и выбора методик восстановления афферентного кровотока, определены условия, обеспечивающие эффективное восстановление физиологического портального кровотока в трансплантированной печени. Раскрыты прогностически значимые факторы, влияющие на риск развития нежелательных событий у реципиентов печени с портальным тромбозом; выработаны практические рекомендации по распределению донорских органов для реципиентов печени с тромбозом воротной вены для минимизации риска послеоперационных осложнений.

Внедрение научных разработок в клиническую практику позволит улучшить результаты трансплантации печени пациентам с тромбозом воротной вены, минимизировать риск ранних и отдаленных послеоперационных осложнений.

Методология и методы исследования

В исследование включены клинические данные пациентов, данные общих клинических анализов крови, биохимических анализов крови, коагулограмм, а также результаты проведенных инструментальных исследований, таких как ультразвуковые исследования, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, а также ангиография до и после проведения трансплантации печени от посмертного донора у пациентов с тромбозом воротной вены.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Неопухолевый тромбоз воротной вены в большинстве случаев не является противопоказанием к трансплантации печени

2) Трансплантация печени при распространенном тромбозе воротной вены является вмешательством высокого риска и должна проводиться только после тщательного дообследования и подготовки пациента

3) Применение различных методик реконструкции портального кровотока, в том числе создание экстраанатомических путей для воссоздания афферентного притока к трансплантату позволяет выполнить трансплантацию печени с хорошими непосредственными и отдаленными результатами

4) Предтрансплантационная диагностика, скрининг и своевременная терапия тромбоза воротной вены позволяет существенно сократить риски трансплантации печени

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включено 301 реципиент печени от посмертного донора) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация работы состоялась 11 октября 2022 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на (конференции): Виртуальный конгресс общества трансплантологов (TTS) (2020 г.); Объединенный конгресс международного общества трансплантации печени (ILTS, ELITA&LICAGE) (Стамбул, Турция, 2022 г.); XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, Россия, 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения №2 (трансплантация печени) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практическую работу отделения пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», а также в образовательную программу кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; принимал участие и самостоятельно выполнял операции у включенных в исследование пациентов, ведении пациентов после проведенных операций, самостоятельно осуществлял сбор материалов для исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, 4 выводов, 11 практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 20 отечественных и 167 зарубежных источников. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2016 года по декабрь 2021 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 304 трансплантации печени взрослым пациентам от донора со смертью головного мозга. Из них трансплантации целой печени в 286 (94,1%) случаях, трансплантация расширенной правой доли печени (сплит-трансплантация) была выполнена в 18 (5,9%) случаях.

К сопутствующим клиническим характеристикам, влиявшим на тяжесть состояния пациента, сложность выполнения хирургического вмешательства, нами были отнесены: наличие верифицированной тромбофилии различной этиологии, предшествующие операции на верхнем этаже брюшной полости, независимо от хирургического доступа (открытый/лапароскопический), наличие TIPS, а также носительство дренажей/внутрипросветных стентов как фактор риска хронической инфекции.

С целью оценки тяжести течения заболевания печени, приведшего к необходимости трансплантации, оценены следующие показатели: индекс MELD, фульминантное поражение печени, острая декомпенсация состояния на фоне хронического заболевания печени, а также развитие гепаторенального синдрома. В понятие острой декомпенсации состояния была включена как острая декомпенсация цирроза печени, так и развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure). В понятие острой декомпенсации цирроза печени включались пациенты с быстро нарастающим асцитом, прогрессирующей печеночной энцефалопатией, желудочно-кишечным кровотечением либо при сочетании указанных факторов. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической включает в себя острую декомпенсацию цирроза печени в сочетании с системной воспалительной реакцией и экстрапеченочной органной дисфункцией.

При сравнении характеристик доноров был выбран критерий Donor Risk Index (DRI). Анализ лабораторных показателей включал в себя уровень сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего билирубина, креатинина, а также уровня натрия на момент диагностики смерти мозга.

Результаты проведенных операций оценивались по количеству, тяжести и частоте развившихся периоперационных осложнений как хирургического, так и нехирургического характера. При оценке частоты послеоперационных кровотечений в показатель включались все послеоперационные кровотечения, потребовавшие инвазивного лечения – постановка дренажей, повторные операции. При анализе характера артериальных осложнений нами были выделены три показателя: синдром обкрадывания печеночной артерии трансплантата, гемодинамически значимый стеноз или тромбоз артерии трансплантата. В анализ осложнений, связанных с желчеоттоком от трансплантата были включены: формирование желчных свищей – учитывалась любая утечка желчи вне анастомоза, независимо от характера свища; ранние стриктуры билиарного анастомоза – в срок до 3 месяцев после операции; к поздним стриктурам отнесены все стриктуры после 3 месяцев, кроме того, в данный показатель также были включены неанастомотические стриктуры, развившиеся вследствие нарушения артериального кровотока трансплантата.

К раневым инфекционным осложнениям были отнесены все раневые инфекции, независимо от степени тяжести и объема хирургического лечения. В показатель повторных операций нами были включены все хирургические вмешательства независимо от объема – малоинвазивные операции, постановки дренажей, а также открытые операции. Для оценки тяжести течения послеоперационного периода также были учтены нехирургические инфекционные осложнения - любая инфекция, непосредственно не связанная с оперативным вмешательством и не требующая хирургического лечения.

С целью интегральной оценки тяжести перенесенных осложнений был использован показатель комплексного индекса осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI), учитывающего все развившиеся у пациента осложнения по классификации Clavien-Dindo.

В оценку результатов операции была включена динамика лабораторных показателей, отражающих функцию печени, продолжительность стационарного лечения, частота развития ранних и поздних биларных осложнений, частота повторных трансплантаций и выживаемость трансплантатов и реципиентов донорских органов. При сравнении динамики лабораторных показателей были оценены уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, международного нормализованного отношения (МНО) на 1-е, 5-е и 30-е сутки после трансплантации печени.

В анализ выживаемости включены оценка 30-суточной и 90-суточной летальности, частота повторных трансплантаций, оценка выживаемости трансплантатов и пациентов с построением кривых Каплана-Мейера, а также оценку длительности наблюдения пациентов после операции.

Количественные переменные выражены в значении медианы и диапазона значений, качественные переменные в числах и процентах. Для количественных (параметрических) данных оценка статистической значимости проводилась с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовался U-критерий Манна – Уитни. При проверке гипотез различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для определения факторов риска летального исхода использовался однофакторный и мультифакториальный анализ путем оценки отношения рисков (HazardRatio – HR). Для мультифакторного анализа нами были использованы все достоверные по результатам однофакторного анализа показатели. Выживаемость отражена кривыми Каплана-Мейера. Все расчеты и анализ данных выполняли с применением пакета программ SPSS v.23 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 301 пациент. Критерием выделения опытной и контрольной групп пациентов было наличие либо отсутствие неопухолевого предтрансплантационного тромбоза воротной вены, диагностированного на любом этапе обследования, либо интраоперационно. В соответствии с данным критерием выделено 2 группы реципиентов – группа пациентов с тромбозом воротной вены (n=55) и контрольная (без ТВВ, n=246). Основные характеристики групп реципиентов в сравнении приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение клинических характеристик групп реципиентов (n=301)

	Группа I (ТВВ) (n=55)	Группа II (контроль) (n=246)	p
Возраст, лет	45,9 ± 11,3	45,9 ± 12,3	0,997
Мужской пол, n (%)	34 (61,8)	114 (46,3)	0,05
ИМТ, кг/м²	24,5 ± 3,9	24,4 ± 4,3	0,91
Сопутствующие состояния, n (%)			
Тромбофилия	4 (7,32)	3 (1,2)	0,02
Предшествующие операции на верхнем этаже брюшной полости	12 (21,8)	27 (11)	0,04
TIPS	4 (7,3)	1 (0,4)	<0,01
Билиарные дренажи/стенты	-	4 (1,6)	1
Тяжесть заболевания печени			
MELD	18,7 ± 7	20,5 ± 8	0,03
Фульминантная печеночная недостаточность, n (%)	2 (3,6)	5 (2)	0,62
Острая декомпенсация цирроза, n (%)	1 (1,8)	21 (8,5)	0,09
ГРС, n (%)	15 (27,3)	73 (29,7)	0,87
Время ожидания, мес	5 (0 - 36)	4 (0 - 48)	0,18

* - ТВВ – тромбоз воротной вены; ИМТ – индекс массы тела; ГРС – гепаторенальный синдром

Предтрансплантационный статус реципиентов не отличался по основным анализируемым параметрам – половозрастным характеристикам, антропометрии, структуре этиологии ЦП, частоте развития осложнений цирроза печени. Статистически значимые различия выявлены в специфических параметрах, отражающих риск либо последствия развития ТВВ.

Общая характеристика доноров и трансплантатов

При сравнении характеристик донорских органов в группах контроля и ТВВ не выявлено достоверных различий ни в одном из анализируемых параметров. (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика доноров (n=301)

	Группа I (ТВВ) (n=55)	Группа II (контроль) (n=246)	p
Мужской пол, n (%)	38 (69,1)	165 (67,1)	0,67
Возраст, лет	45,4 ± 12,5	47,1 ± 11,6	0,35
ИМТ, кг/м ²	27,0 ± 5,5	27,3 ± 5,1	0,81
Тип графта, n (%)			0,6
Целая печень	52 (94,5)	232 (94,3)	
Сплит – расширенная правая доля	3 (5,5)	14 (5,7)	
DRI > 1,7, n (%)	7 (12,7)	51 (20,7)	0,24
Стеатоз, n (%)			0,38
Минимальный	33 (75)	148 (80)	
Умеренный	6 (13,6)	13 (7,0)	
Выраженный	5 (11,4)	23 (13)	
Фиброз, n (%)			0,85
F = 0	30 (68,2)	122 (65,2)	
F = 1	10 (22,7)	52 (27,8)	
F = 2	4 (9,1)	13 (7,0)	
Лабораторные показатели, медиана (от – до)			
АЛТ	25,4 (8,7 - 200)	29 (1 - 436)	0,12
АСТ	32,4 (8,3 - 272,3)	35 (8,3 - 1099)	0,46
Билирубин общий	12 (3,3 - 31)	11 (1,4 - 95,5)	0,76
Креатинин	109,2 (50 - 720)	98 (6 - 507)	0,05
Натрий	146 (124 - 176)	145 (125 - 176)	0,93

* - ТВВ – тромбоз воротной вены; ИМТ – индекс массы тела

DRI>1,7 у пациентов с тромбозом воротной вены – 12,7% (n=7), в контрольной группе составил 20,7% (n=51), (p=0,24). При сравнении выраженности стеатоза трансплантата достоверных статистических различий не получено (p=0,38).

Характеристика пациентов с портальным тромбозом

Выполнен сравнительный анализ субпопуляций группы пациентов с ТВВ. В зависимости от стадии тромбоза по классификации Yerdell выделено 2 группы – локализованный (Yerdell 1-2, n=34) и распространенный (Yerdell 3-4, n=21) тромбоз воротной вены. При сравнении подгрупп пациентов с портальным тромбозом упор был сделан на особенности течения заболевания и лечение ТВВ (таблица 3).

Таблица 3 – Общая характеристика субпопуляций пациентов с тромбозом воротной вены (n=55)

	ТВВ 1-2 (n=34)	ТВВ 3-4 (n=21)	p
Сопутствующие состояния, n (%)			
Тромбофилия	1 (2,9)	3 (14,3)	0,15
Предшествующие операции на верхнем этаже	8 (23,5)	4 (19)	0,75
TIPS	3 (8,8)	1 (4,8)	1
Антикоагулянтная терапия, n (%)			
Применены	6 (17,6)	8 (38,1)	0,12
Регресс тромба	1 (2,9)	-	0,15
Реканализация	3 (8,8)	6 (28,6)	
Прогрессирование	-	-	
Тяжесть заболевания печени			
MELD, медиана (от- до)	15,5 (10-36)	16 (8-39)	0,54
Фульминантная печеночная недостаточность, n (%)	2 (5,9)	-	0,52
Острая декомпенсация цирроза, n (%)	-	1 (4,8)	0,38
ГРС, n (%)	10 (29,4)	5 (23,8)	0,76

* - ТВВ – тромбоз воротной вены; ГРС – гепаторенальный синдром

Достоверных различий между субпопуляциями пациентов с тромбозом воротной вены на дотрансплантационном этапе, а также при оценке качества донорского органа выявлено не было.

Сравнительный анализ интраоперационных характеристик выявил достоверные различия в продолжительности операции, длительности холодовой ишемии трансплантата, величине кровопотери и потребности в эритроцитарной массе, а также сроке билиарной ишемии (таблица 4).

Таблица 4 – Общая характеристика операций (n=301)

	Группа I (ТВВ) (n=55)	Группа II (контроль) (n=246)	p
Основные характеристики, медиана (от – до)			
Продолжительность операции, мин	410 (235 - 805)	340 (185 - 680)	<0,01
Время консервации, мин	325 (205 - 720)	279,5 (105 - 744)	0,04
Вторичная тепловая ишемия, мин	37,4 ± 14,9	35,5 ± 36	0,54
Кровопотеря, мл	1100 (300-11000)	1000 (200-10000)	0,02
СЗП, доз	8 (1 - 25)	6 (2 - 28)	0,10
ЭрМ, доз	2 (0 - 11)	2 (0 - 10)	0,05
Кавальная реконструкция, n (%)			0,75
Классическая методика	51 (92,7)	232 (94,3)	
Piggy-back	4 (7,3)	14 (5,7)	
Билиарная реконструкция, n (%)			
Концевая	51 (92,7)	214 (87)	0,36
Гепатикоеюностомия	4 (7,3)	32 (13)	
Билиарная ишемия, мин	50,8 ± 54,6	35,8 ± 24,4	0,05

* ТВВ – тромбоз воротной вены; СЗП – свежзамороженная плазма; ЭрМ – эритроцитарная масса; классическая методика – трансплантация печени с замещением нижней полой вены реципиента участком донорской; Piggy-back – трансплантация печени с сохранением НПВ реципиента; концевая – гепатикоехолодоханастомоз конец-в-конец

Различия в степени распространенности и выраженности ТВВ в значительной степени определяют тяжесть и хирургическую технику трансплантации печени. В подгруппах пациентов с портальным тромбозом выявлены достоверные различия в продолжительности операции и длительности консервации трансплантата (таблица 5).

Таблица 5 – Общая характеристика операций у пациентов с тромбозом воротной вены (n=55)

	ТВВ 1-2 (n=34)	ТВВ 3-4 (n=21)	p
Основные характеристики,			
медиана (от – до)			
Продолжительность операции, мин	369 (235 - 737)	440 (301 - 805)	0,02
Время консервации, мин	297,5 (205 - 597)	360 (230 - 720)	0,04
Вторичная тепловая ишемия, мин	33,5 (15 - 60)	40 (20 - 80)	0,16
Билиарная ишемия, мин	35 (15 - 120)	40 (17 - 400)	0,23
Кровопотеря, мл	1050 (300 - 7500)	1200 (400 - 11000)	0,26
СЗП, доз	6,5 (1 - 18)	10 (2 - 25)	0,01
ЭрМ, доз	2 (0 - 10)	3 (0 - 11)	0,59
Спленэктомия	2 (5,9)	1 (4,8)	1
Физиологическая реконструкция, n (%)	34 (100)	20 (95,2)	0,38
Кавальная реконструкция, n (%)			1
Классическая методика	31 (91,2)	20 (95,2)	
Piggy-back	3 (8,8)	1 (4,8)	
Билиарная реконструкция, n (%)			1
Концевая	31 (91,2)	20 (95,2)	
Гепатикоеюностомия	3 (8,8)	1 (4,8)	

* ТВВ – тромбоз воротной вены; СЗП – свежемороженая плазма; ЭрМ – эритроцитарная масса; классическая методика – трансплантация печени с замещением нижней полой вены реципиента участком донорской; Piggy-back – трансплантация печени с сохранением НПВ реципиента; концевая – гепатикоеюноанастомоз конец-в-конец

Указанные изменения трактуются таким же образом, как при сравнении с группой контроля – распространенный ТВВ требует сложной портальной реконструкции что объясняет большую потребность времени на мобилизационный этап операции.

Особенности портальной реконструкции при тромбозе воротной вены

Предтрансплантационный портальный тромбоз обуславливает сложности реконструктивного этапа трансплантации печени. При локализованном ТВВ практически всегда возможно проведение тромбэктомии. Распространенный портальный тромбоз зачастую требует выполнения сложной сосудистой реконструкции для восстановления адекватного афферентного кровотока трансплантированного органа (таблица 6).

Таблица 6 – Типы портальной реконструкции (n=55)

	ТВВ 1-2, n (%) (n=34)	ТВВ 3-4, n (%) (n=21)
Тромбэктомия + концевой анастомоз	34 (100)	13 (85,5)
Ренопортальный анастомоз	-	2 (9,5)
Ренопортальный анастомоз+варикопортальное шунтирование	-	2 (9,5)
Варикопортальный анастомоз	-	3 (14,3)
Jump-графт	-	1 (4,8)

* ТВВ – тромбоз воротной вены

У пациентов с локализованным тромбозом воротной вены 1-2 стадии по Yerdell во всех случаях (n=34) нам удалось выполнить термино-терминальный анастомоз воротной вены, предварительно проведя тромбэктомию с возможной резекцией воротной вены. В группе распространенного портального тромбоза (3-4 стадия Yerdell) тромбэктомию с концевым анастомозом удалось выполнить в 85,5% (n=13) случаев (рисунок 1).

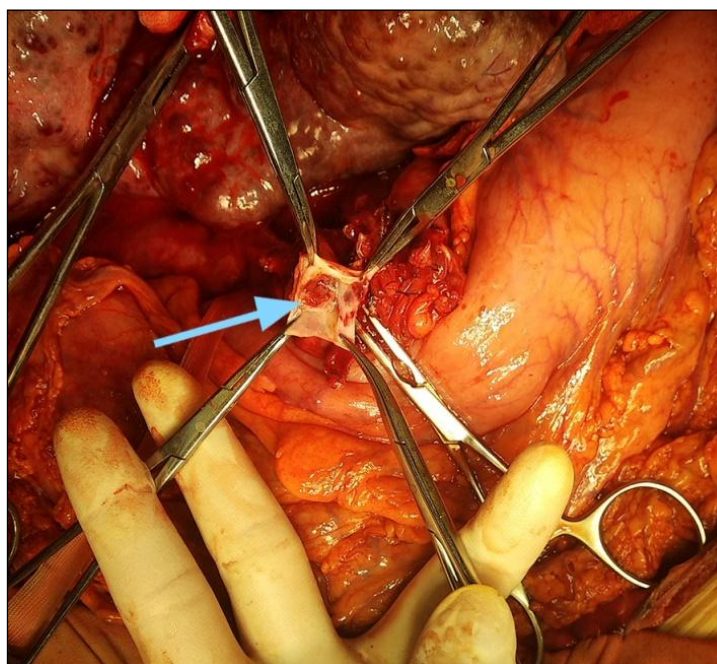


Рисунок 1 – Тромбэктомия из воротной вены: голубой стрелкой указан тромб в стволе воротной вены

Классический ренопортальный анастомоз был наложен у 2 пациентов (9,5%) (рисунок 2).

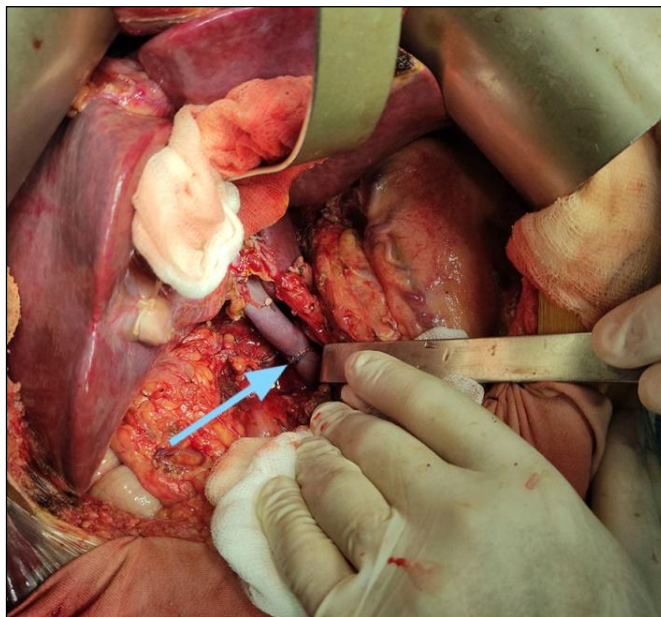


Рисунок 2 – Ренопортальный анастомоз: стрелкой указано место анастомоза

В 2 (9,5%) случаях в связи с полученным неудовлетворительным кровотоком по ренопортальному анастомозу последний был дополнен варикопортальным шунтированием, при котором проводилась девиация кровотока от варикозно-измененной вены портальной системы максимального диаметра в донорскую воротную вену. Для этого выбиралась вена в области гепатодуоденальной связки, малой кривизны желудка наибольшего диаметра. Анастомоз выполнялся с воротной веной донора по методике конец-в-бок с использованием сосудистой вставки (рисунок 3). Материалом вставки во всех случаях были участки подвздошной артерии донора печени.

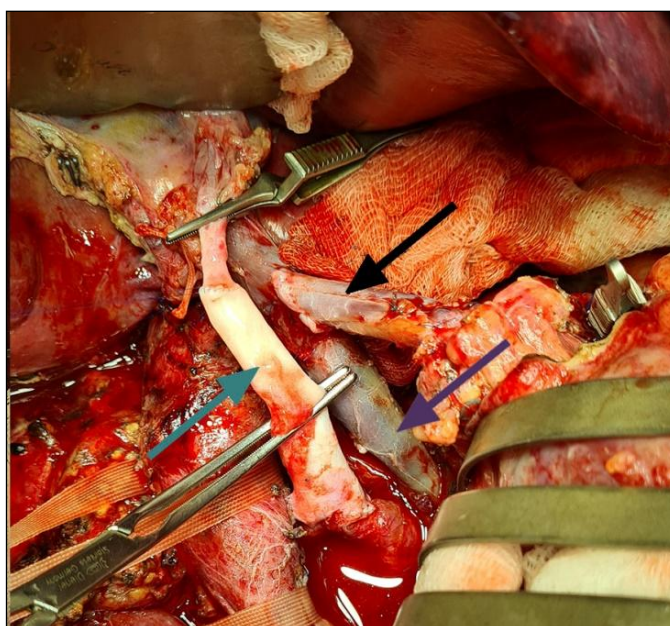


Рисунок 3 – Ренопортальный анастомоз с варикопортальным шунтированием: фиолетовая стрелка – воротная вена донора; черная стрелка – венозная вставка между воротной веной донора и перихоледохеальной веной; голубая стрелка – сосудистая вставка между правой почечной веной и печеночной артерией донора

Изолированный варикопортальный анастомоз применен у 3 пациентов (14,3%) (рисунок 4).

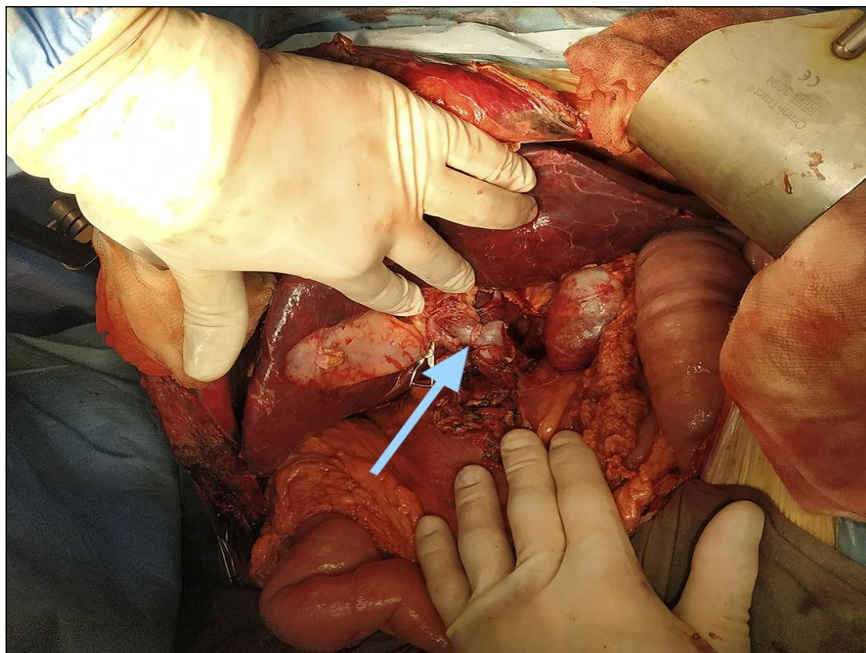


Рисунок 4 – Варикопортальный анастомоз (v. gastrica sinistra): голубой стрелкой указан анастомоз воротная вена – варикозная вена

У одного пациента нами был использован jump-графт в варианте мезопортального шунтирования. Применен в одном случае при распространении тромбоза проксимальнее конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен когда выполнение полноценной тромбэктомии было сопряжено с высоким риском абдоминального повреждения сосудов с массивным кровотечением (рисунок 5).

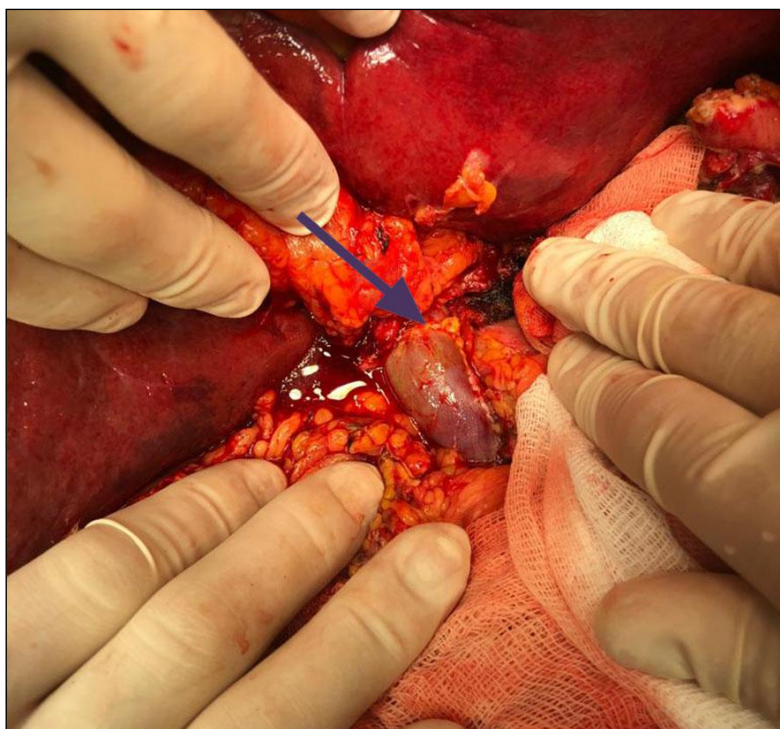


Рисунок 5 – Jump-графт после портальной реперфузии: синей стрелкой указан анастомоз графт-воротная вена

В качестве материала для сосудистой вставки использовали подвздошную вену донора печени.

Результаты проведенных операций были оценены как в группах контроль – ТВВ, так и в субпопуляциях группы пациентов с тромбозом воротной вены, разделенных по указанному выше принципу. Оценивалось количество, тяжесть и частота развившихся периоперационных осложнений как хирургического, так и нехирургического характера. В оценку была включена динамика лабораторных показателей, отражающих функцию печени, продолжительность стационарного лечения, частота развития поздних билиарных осложнений, частота повторных трансплантаций и выживаемость трансплантатов и реципиентов донорских органов. Достоверных статистических различий при сравнении динамики лабораторных показателей не выявлено. При анализе осложнений, достоверные статистические различия были получены только в частоте повторных операций. В показатель включались все хирургические вмешательства независимо от объема – малоинвазивные операции, постановки дренажей, а также открытые операции (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты трансплантации печени (n=301)

	Группа I (ТВВ) (n=55)	Группа II (контроль) (n=246)	p
Кровотечения, n (%)	7 (12,7)	18 (7,3)	0,19
Артериальные осложнения, n (%)			0,37
Обкрадывание	2 (3,6)	2 (0,8)	
Стеноз	-	4 (1,6)	
Тромбоз	1 (1,8)	6 (2,4)	
Билиарные осложнения, n (%)			0,2
Ранняя стриктура	5 (9,1)	8 (3,3)	
Поздняя стриктура	1 (1,8)	7 (2,8)	
Свищ	1 (1,8)	3 (1,2)	
Раневая инфекция, n (%)	5 (9,1)	20 (8,2)	0,83
Повторные вмешательства, n (%)	15 (27,3)	45 (18,3)	0,03
Отторжения, n (%)	3 (5,5)	19 (7,7)	0,78
Нехирургические инфекции, n (%)	11 (20)	31 (12,6)	0,19
CCI, медиана (от – до)	8,7 (0-100)	0 (0-100)	0,08
Койко-день, медиана (от – до)	18 (8-83)	17 (1-177)	0,92

* ТВВ – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index

Данный результат объясняется большей выраженностью проявлений декомпенсированной портальной гипертензии, большей частотой предшествующих операций у пациентов с ТВВ. При анализе выживаемости реципиентов печени на разных сроках после трансплантации достоверных статистических различий между группами тромбоза воротной вены и контроля не выявлено (p=0,32) (рисунок 6 и 7).

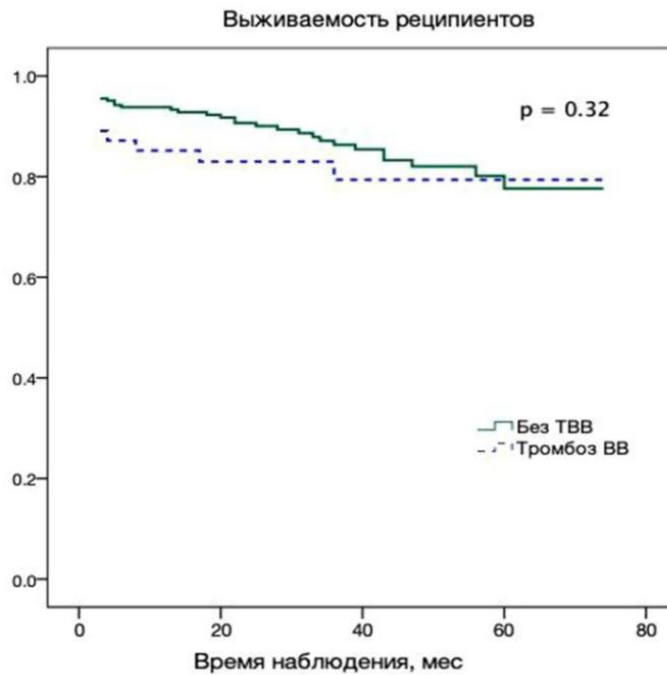


Рисунок 6 – Выживаемость реципиентов печени

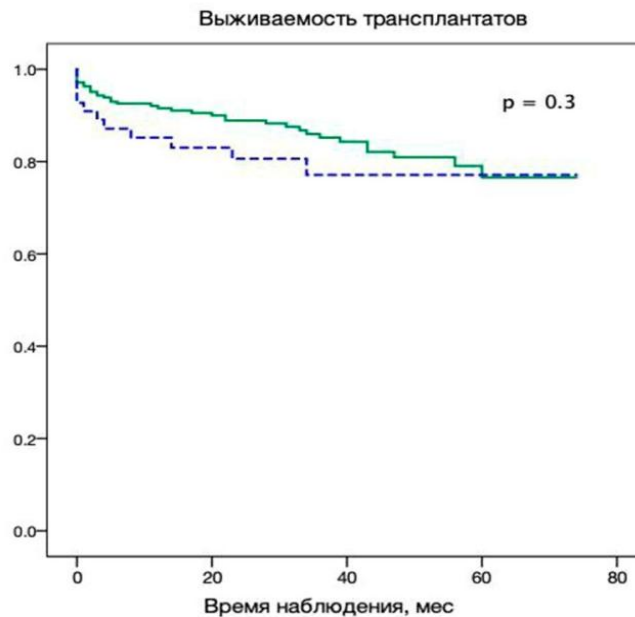


Рисунок 7 – Выживаемость трансплантатов печени

При анализе выживаемости трансплантатов печени также не было получено достоверных статистических различий ($p=0,3$).

Результаты трансплантации печени у пациентов с портальным тромбозом

Достоверно значимые различия между группой с локализованным ТВВ и распространенным ТВВ выявлены в уровне сывороточного креатинина на 1 сутки (78 мкмоль/л против 95,9 мкмоль/л, $p<0,01$) и на 5-е сутки после трансплантации печени (81 мкмоль/л против 89 мкмоль/л, $p<0,01$), АСТ на 5-е послеоперационные сутки (23,8 против 29,2, $p=0,01$) соответственно.

Количество и частота развития осложнений в послеоперационном периоде трансплантации печени достоверно не различались в группах локализованного и распространенного портального тромбоза (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты трансплантации печени в субпопуляциях с тромбозом воротной вены (n=55)

	ТВВ 1-2 (n=34)	ТВВ 3-4 (n=21)	p
Кровотечения, n (%)	2 (5,9)	5 (23,8)	0,09
Артериальные осложнения, n (%)			0,7
Обкрадывание	2 (5,9)	-	
Тромбоз	1 (2,9)	-	
Билиарные осложнения, n (%)			0,25
стриктура ранняя	4 (11,8)	1 (4,8)	
стриктура поздняя	-	1 (4,8)	
свищ	-	1 (4,8)	
Раневая инфекция			
да, n (%)	4 (11,8)	1 (4,8)	0,64
Повторные операции, n (%)	9 (26,5)	6 (28,6)	0,87
Разрешение портальной гипертензии, n (%)	34 (100)	20 (98,2)	0,38
Нехирургические инфекции, n (%)	7 (20,6)	4 (19)	1
CCI, медиана (от – до)	8,7 (0 - 100)	8,7 (0 - 100)	0,45
Отторжения, n (%)	3 (8,8)	-	0,28
Койко-день, медиана (от – до)	18 (9 - 68)	19 (8 - 83)	0,82

* ТВВ – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index

30-дневная летальность в группе пациентов с локализованным ТВВ составила 2,9% (n=1), при ТВВ 3-4 стадии – 14,3% (n=3) (p=0,15). Достоверных статистических различий при сравнении 90-дневной летальности пациентов также выявлено не было: 5,9% (n=2) и 19% (n=4) в группах соответственно (p=0,19). Выживаемость реципиентов печени на разных сроках после трансплантации статистически достоверно не различалась между группами тромбоза воротной вены (p=0,92) (рисунок 8).

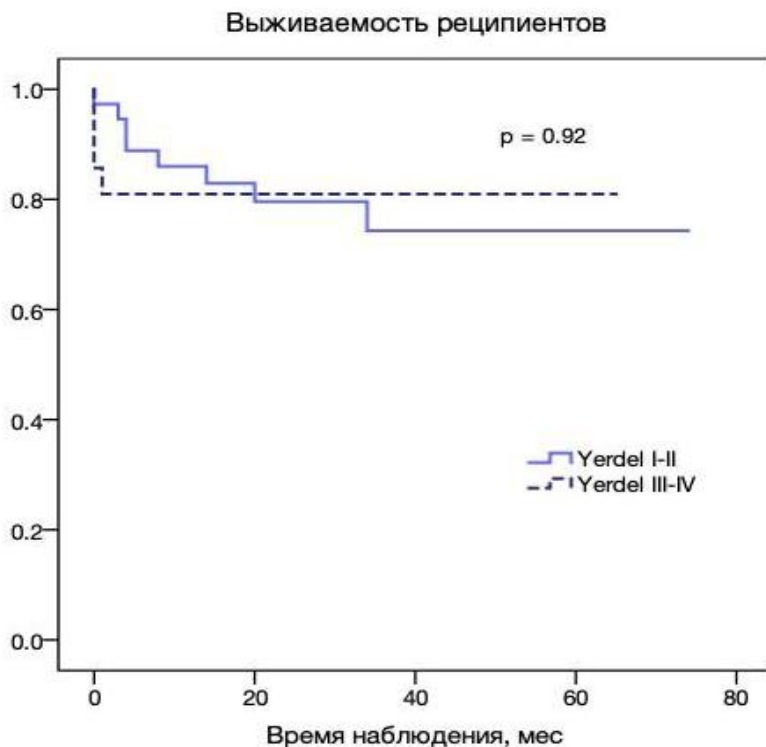


Рисунок 8 – Выживаемость реципиентов печени при тромбозе воротной вены

Кривые выживаемости трансплантатов приведены на рисунке 9.

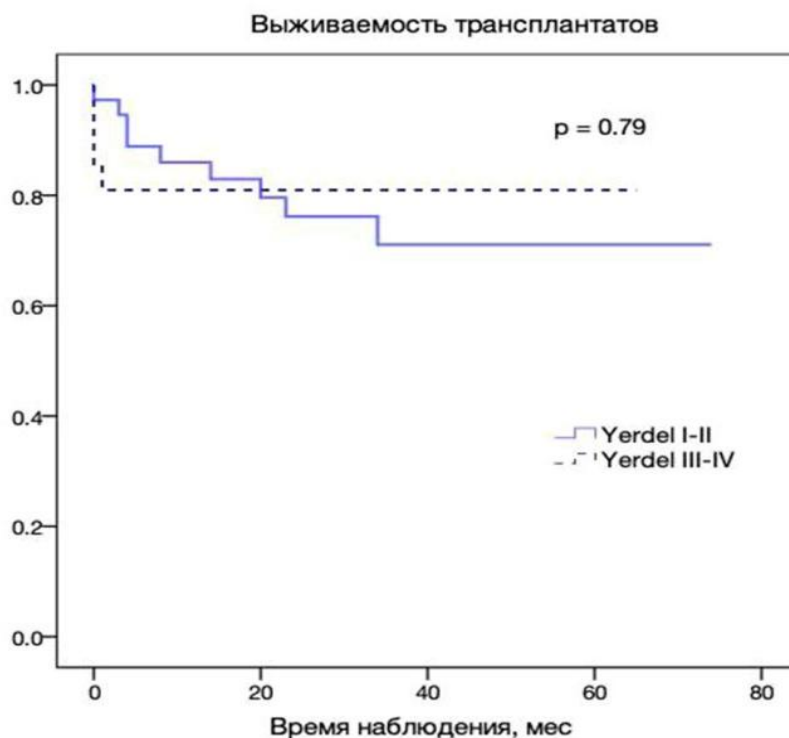


Рисунок 9 – Выживаемость трансплантатов печени при тромбозе воротной вены

При анализе выживаемости трансплантатов печени также не было получено достоверных статистических различий ($p=0,79$).

При анализе факторов риска смерти реципиента/потери трансплантата с помощью регрессионной модели Кокса в унивариантном анализе были получены следующие результаты (таблица 9).

Таблица 9 – Определение факторов риска, однофакторный анализ

	HR	ДИ 95%	p
Факторы реципиента			
Мужской пол	0,55	0,3 - 0,98	0,04
Билиарные дренажи/стенты	7,203	1,699 - 30,534	<0,01
Острая декомпенсация цирроза	2,52	1,128 - 5,631	0,02
Срок ожидания	0,91	0,853 - 0,972	<0,01
Факторы донора			
Креатинин донор	1,004	1,002 - 1,006	0,01
Интраоперационные факторы			
Продолжительность операции	1,005	1,003 - 1,007	<0,01
Билиарная ишемия	1,009	1,004 - 1,013	<0,01
Кровопотеря	1	1,0 - 1,0	<0,01
СЗП	1,11	1,055 - 1,168	<0,01
ЭрМ	1,28	1,164 - 1,409	<0,01
Послеоперационные показатели			
АЛТ 1 сутки	1	1,0 - 1,001	<0,01
АСТ 1 сутки	1	1,0 - 1,0	<0,01
Билирубин 1 сутки	1,003	1,001 - 1,01	<0,01
Креатинин 1 сутки	1,004	1,001 - 1,007	0,03
МНО 1 сутки	1,998	1,201 - 3,324	<0,01
Билирубин 5 сутки	1,005	1,003 - 1,008	<0,01
Креатинин 5 сутки	1,005	1,001 - 1,009	0,01
МНО 5 сутки	4,228	1,392 - 12,838	0,01
МНО 30 сутки	4,196	1,564 - 11,255	<0,01
Креатинин 30 сутки	1,004	1,001 - 1,008	0,02
Билирубин 30 сутки	1,012	1,008 - 1,017	<0,01
Осложнения			
Повторные операции	4,063	2,267 - 7,823	<0,01
Нехирургическая инфекция	4,592	2,526 - 8,346	<0,01
Кровотечение	3,64	1,746 - 7,591	<0,01
Тромбоз артерии трансплантата	3,682	1,136 - 11,93	0,03
Билиарные осложнения (любые)	2,57	1,199 - 5,508	0,015
Желчный свищ	5,619	1,354 - 23,328	0,017
CCI	1,04	1,03 - 1,049	<0,01

* TBB – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index

На основании выявленных факторов риска, достоверно влияющих на вероятность потери трансплантата, нами был проведен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса, единственным достоверным фактором риска установлен уровень креатинина донора (HR 1,004; ДИ 1,002 - 1,007; p = 0,016).

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость реципиентов печени с тромбозом воротной вены в течение первого года (85,2%), трех (79,4%) и пяти (79,4%) лет достоверно не отличалась от таковой у реципиентов без предтрансплантационного тромбоза воротной вены (93,3%, 86,3% и 77,6% соответственно).

2. По результатам однофакторного анализа наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза трансплантации печени при портальном тромбозе являются наличие эндобилиарных стентов (HR 7,203 $p<0,01$) и острая декомпенсация цирроза печени (HR 2,52 $p=0,02$); в послеоперационном периоде – развитие нехирургических инфекционных осложнений (HR 4,592 $p<0,01$) и количество потребовавшихся повторных операций (HR 4,063 $p<0,01$).

3. Наиболее эффективным способом коррекции портальной гипертензии при тромбозе воротной вены является тромбэктомия с концевым портопортальным анастомозом; при невозможности ее выполнения необходимо обеспечить физиологический портальный кровоток любым технически возможным способом. Лучшими физиологическими неанатомическими реконструкциями являются ренопортальный анастомоз при наличии порторенальных шунтов, варикопортальный/шунтпортальный анастомоз, jump-графт от системы верхней брыжеечной вены; при невозможности физиологической портальной реконструкции показания к трансплантации печени должны быть строго лимитированы.

4. Достоверной значимостью при оценке риска потери трансплантата обладает уровень креатинина донора (HR 1,004 $p=0,01$ – однофакторный анализ; HR 1,004 $p=0,016$ – многофакторный анализ); не выявлено достоверной связи прогностической шкалы DRI с результатами трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении ТВВ на этапе обследования пациента перед постановкой в лист ожидания трансплантации печени листинг пациента должен осуществляться только после проведения полного дообследования с целью выявления факторов риска тромботических осложнений
2. Планирование методики портальной реконструкции для пациентов с ТВВ должно проводиться на этапе постановки в лист ожидания с последующей коррекцией при выявлении изменений распространенности тромбоза на этапе ожидания донорского органа
3. При невозможности восстановления физиологического кровотока на основании методов объективной визуализации, показания к трансплантации печени должны устанавливаться на основании оценки функции печени. В случае компенсированной функции печени целесообразно использование методов эндоваскулярного лечения портальной гипертензии/портальной реканализации для купирования проявлений портальной гипертензии. Выполнение нефизиологической реконструкции при сохранной функции печени высок риск ухудшения состояния пациента в связи с декомпенсацией портальной гипертензии после трансплантации печени
4. Всем пациентам из листа ожидания трансплантации печени целесообразен УЗДГ-контроль скорости портального кровотока не реже 1 раза в три месяца
5. Контроль факторов высокого риска кровотечения перед назначением антикоагулянтов для лечения ТВВ на этапе ожидания донорского органа.
6. В случае распространенного ТВВ при выявлении доступной перигепатической венозной коллатерали (более 1,5 см) целесообразно использование данной вены для портальной реконструкции с целью минимизации дополнительной диссекции для снижения риска кровотечения и сокращения продолжительности операции
7. Трансплантация печени при ТВВ должна выполняться только в центрах с большим опытом ОТП
8. В случае распространенного ТВВ целесообразен выбор трансплантата печени меньшего размера
9. При наличии спонтанных портосистемных шунтов большого диаметра (более 1 см) обязательно их интраоперационное лигирование с целью централизации портального кровотока.
10. При наличии большого диаметра спленоренального шунта с целью минимизации дополнительной диссекции для снижения риска кровотечения возможна перевязка левой почечной вены у места впадения в НПВ без негативных последствий для функции почки
11. В раннем послеоперационном периоде обязательно назначение антикоагулянтов с сохранением длительной терапии при неанатомической реконструкции и наличии факторов риска

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Трансплантация печени от посмертного донора 73 лет / М. Н. Корнилов, М. Г. Минина, И. А. Милосердов, Д. Н. Круглов, Р. С. Чайкин, А. Г. Малахов, С. И. Зубенко, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 47-51. – DOI 10.15825/1995-1191-2017-2-47-51. – EDN YSEJNV.
2. Ортотопическая трансплантация печени в эксперименте / Зубенко С.И., Бударин М.С., Воронцов Ю.А., Дмитриев С.В., Догонашева А.А., Жульков М.О., Лобанова Д.А., Макаров А.Д., Шуев Г.Н. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017. Т. 5. № 1 (15). С. 91-97.
3. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет / Корнилов М.Н., Минина М.Г., Милосердов И.А., Макеев Д.А., Круглов Д.Н., Чайкин Р.С., Зубенко С.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 5. С. 98.
4. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет / С. В. Готье, М. Н. Корнилов, И. А. Милосердов, М. Г. Минина, Д. Н. Круглов, С. И. Зубенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 6-12. – DOI 10.15825/1995-1191-2018-1-6-12. – EDN YWENJH.
5. Трансплантация печени при дистанционном изъятии донорского органа / Корнилов М.Н., Милосердов И.А., Зубенко С.И., Круглов Д.Н.// Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 5. С. 88.
6. Трансплантация печени при тромбозе воротной вены / Готье С.В., Корнилов М.Н., Зубенко С.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 5. С. 66.
7. Применение Donor Risk Index для объективной проспективной оценки печеночного трансплантата / Готье С.В., Корнилов М.Н., Круглов Д.Н., Зубенко С.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 5. С. 63.
8. Методика кавальной реконструкции при трансплантации печени от посмертного донора – выбор хирурга или анестезиолога / Готье С.В., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Пчельников В.В., Зубенко С.И. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. Т. 20. № 5. С. 62
9. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра / С. В. Готье, А. Р. Монахов, О. М. Цирульникова, Р. А. Латыпов, Т. А. Джанбеков, С. В. Мещеряков, К. О. Сёмаш, С. И. Зубенко, Х. М. Хизроев, Е. В. Чеклецова // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 162-170. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-031. – EDN PMQEAU.
10. Трансплантация печени от посмертного донора при тромбозе воротной вены / Зубенко С.И., Цирульникова О.М., Монахов А.Р., Умрик

Д.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 22. № 5. С. 63-64.

11. Редкие случаи синдрома Казабаха-Меррит у взрослых / Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В., Охота В.К., Васильев С.А., Дорохина Е.И., Савченко В.Г., Монахов А.Р., Зубенко С.И. // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. С. 199-20.

12. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра / Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В., Носов К.А., Куртак Н.Д.// **Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25. № 2. С. 67-76.**

13. Неoadьювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке / Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С., Мороз Е.А., Бредер В.В.// Медицинский совет. 2021. № 20. С. 110-116.

14. Применение пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С после трансплантации печени / Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Никогосова А.Д., Монахов А.Р., Зубенко С.И. // **Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23. № 5. С. 62-63.**

15. Профилактика рецидива гепатита В после трансплантации печени: А так ли необходим иммуноглобулин? / Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Монахов А.Р., Зубенко С.И.// **Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23. № 5. С. 60-61.**

16. Опыт трансплантации печени в печени в ГБУ РО «Областная клиническая больница» / Зайцев О.В., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Кошкина А.В. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 7 (203). С. 145-150.**

17. Факторы риска неблагоприятного исхода при трансплантации печени / Зубенко С.И., Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. // **Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – №4. – С. 8-15.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинтрансаминаза

АСТ – аспартаттрансаминаза

ВВ – воротная вена

ГРС – гепаторенальный синдром

ИМТ – индекс массы тела

МНО – международное нормализованное отношение

НПВ – нижняя полая вена

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

СЗП – свежезамороженная плазма

ТВВ – тромбоз воротной вены

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases

CCI – Comprehensive Complication Index

DRI – Donor Risk Index

EASL - Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени

HR –Hazard Ratio, отношение рисков