На правах рукописи

ДЖАНБЕКОВ ТИМУР АЙДАРБЕКОВИЧ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «БОЛЬШИХ» ТРАНСПЛАНТАТОВ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор **Готье Сергей Владимирович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Загайнов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней ГБОУЗ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Перлин Дмитрий Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный Медицинский Университет» Минздрава России

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» сентября 2016 г. в часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте http://www.transpl.ru

Автореферат разослан: « » 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.055.01
кандидат ветеринарных наук Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Трансплантация левого латерального сектора печени взрослого донора зарекомендовала себя как радикальный и эффективный метод лечения неизлечимых диффузных и нерезектабельных очаговых болезней печени в педиатрической практике. В то же время проблема соответствия размеров такого трансплантата объёму брюшной полости ребёнка, остается актуальной особенно для реципиентов с критически низкой массой тела (7 кг и менее). Дефицит массы тела детей страдающих хроническими заболеваниями печени, их общая астенизация и малый объем брюшной полости при имплантации большого трансплантата могут явиться пусковым механизмом к развитию абдоминального кампартмент-синдрома в послеоперационном периоде, и в конечном итоге привести к гибели пациента или потере трансплантата. (G. Biancofiore 2004, S. Azouz 2011, O. Caso Maestro 2014 и др.).

При выполнении трансплантации печени для расчета соотношения массы трансплантата к массе тела реципиента наиболее широкое применение получил коэффициента GRWR (Graft Recipient Body Weight Ratio), т.е. отношение массы трансплантата к массе тела реципиента выраженное в %.

Согласно расчёту GRWR трансплантат может быть:

А) Недостаточным (Small-for-size grafts) <1% от массы тела реципиента;

Б) Соответствующим (Size-matched grafts) ≥1% до <3%;

В) Избыточным (Large-for-size grafts) ≥3% до <4%;

Г) Сверх избыточным (Extra large-for-size grafts) ≥4%; (T. Kiuchi 1999г)

С учетом риска развития абдоминального кампартмент-синдрома, вариабельности заболеваний и тяжести их течения, обсуждаются различные меры его профилактики. В качестве таких мер используют неанатомическую редукцию трансплантата, моносегментарную трансплантацию (S II или S III), пластику брюшной стенки протезом (синтетическим или биологическим). Однако единого мнения по вопросу использования избыточных по массе (объему) трансплантатов левого латерального сектора и точных критериев исключения в педиатрической практике до сих пор нет.

С 2008 по 2015 гг в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова накоплен уникальный опыт (n=125) успешных трансплантаций печени детям, в том числе избыточных по массе левого латерального сектора печени, детям с массой тела менее 7 кг.

Цель работы:

Обосновать возможность, эффективность и критерии безопасного использования «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени в педиатрической практике.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол предоперационного обследования доноров и реципиентов при планировании трансплантации избыточных по размеру трансплантатов левого латерального сектора печени.
2. Определить алгоритм хирургической тактики при использовании избыточных и очень больших по размеру трансплантатов левого латерального сектора печени для трансплантации детям с низкой массой тела.
3. Разработать протокол профилактики сосудистых осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени у детей.
4. Провести сравнительный анализ частоты развития специфичных осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени пациентам с низкой массой тела.
5. Оценить непосредственные и отдаленные результаты трансплантации у детей с низкой массой тела, получивших избыточные и очень большие трансплантаты левого латерального сектора печени.

Научная новизна.

Впервые проведён анализ ближайших и отдаленных результатов трансплантации печени у детей с массой тела до 7 кг при использовании «больших» трансплантатов и доказаны возможность и эффективность использования трансплантатов левого латерального сектора печени при GRWR более 4 %.

Впервые определены допустимые величины соотношения параметров трансплантата и брюшной полости реципиента и разработана хирургическая тактика при использовании «больших» трансплантатов ЛЛС печени у детей с низкой массой тела.

Впервые разработаны алгоритмы пред- и послеоперационного наблюдения реципиентов печени с низкой массой тела.

Практическая значимость.

В работе представлены принципы обследования и подготовки родственной пары донор/реципиент к операции с вынужденным использованием избыточных по массе (объему) трансплантатов у детей с низкой массой тела. Разработаны хирургические приемы и алгоритм использования избыточных по размеру трансплантатов. Оптимизирована методика расположения трансплантата в брюшной полости, с ориентацией его основного объема в правое поддиафрагмальное пространство. Использование разработанного алгоритма предоперационного обследования пары донор/реципиент, позволяет минимизировать частоту применения редукции трансплантата и пластики передней брюшной стенки без потери качества

выполненного оперативного вмешательства. Разработаны принципы профилактики и лечения осложнений, представляющие практическую ценность для хирургов - трансплантологов при трансплантации печени в педиатрии.

Положения, выносимые на защиту

1. Обследование пары донор/реципиент, с учетом разработанного алгоритма, позволяет эффективно и безопасно использовать «большие» (избыточные по размеру) трансплантаты левого латерального сектора печени в педиатрической практике.
2. При использовании «больших» трансплантатов ЛЛС печени критериями допустимости являются превышение передне-заднего размера трансплантата над таковым в правом поддиафрагмальном пространстве ребенка не более 30 мм.
3. Показаниями к выполнению редукции трансплантата ЛЛС печени или пластики передней брюшной стенки являются снижение портального кровотока (≤16 см/с) и увеличение пикового давления в дыхательных путях (> 25 см вд.ст.) после ушивания операционной раны. Обеспечение соответствия антропометрических особенностей ребенка анатомическим характеристикам печени донора позволяет избежать компрессии трансплантата в брюшной полости реципиента и развития абдоминального кампартмент-синдрома.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом клинических исследований (125 реципиентов печени) и применением современных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также адекватных методов статистической обработки данных. Апробация работы состоялась 17 июня 2016 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий ФГБУ «ФНЦТИО им.ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе международной педиатрической трансплантологической ассоциации (International Pediatric Transplant Association) в Сан Франциско (2015 г.), конгрессе международного общества трансплантации печени (Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE) (Сеул, 2016 г.), VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2016 г.).

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента» (2012-2014 гг.), «Разработка инновационных технологий и патогенетическое обоснование эффективности трансплантации печени детям» (2015-2017 гг.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического №2 (абдоминальной хирургии и трансплантации), отделения №1 (трансплантации печени и почки) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»; в программу учебного процесса на кафедре Трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в учебно-методическую работу отдела подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»; в практическую работу отделения по пересадке органов ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы»

Личный вклад автора

Разработка концепции и задач исследования. Непосредственное участие в отборе доноров и подготовке реципиентов. Выполнял хирургические вмешательства у прижизненных родственных доноров фрагментов печени, гепатэктомии у реципиентов. Осуществлял послеоперационное лечение доноров и реципиентов. Разработка алгоритма использования избыточных по объему (массе) трансплантатов левого латерального сектора печени у детей с низкой массой тела (7 кг и менее). Сбор результатов, выполнение статистического анализа результатов исследования.

Публикации

По материалам исследования опубликованы 11 научных работ, из них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 работы в зарубежной печати, получено 2 патента на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы, включающего 11 отечественных и 98 зарубежных источников. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 41 рисунком.

Содержание работы

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Работа выполнена на основании анализа 125 случаев трансплантаций левого латерального сектора печени взрослого донора детям с массой тела до 7 кг. Все операции проведены в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России в период с января 2010 года по апрель 2015 года. Среди оперированных детей были 43 пациента мужского пола и 82 женского, в возрасте от 3 месяцев до 1,5 лет (11,4 ± 10,3 месяцев), с массой тела от 3,5 кг до 7 кг (5,4 ± 1,6 кг). Расчетная масса левого латерального сектора печени донора составила от 170 до 400 г (257,5 ± 47,7) и в подавляющем большинстве случаев превышала расчётную массу нормальной печени ребёнка данного возраста и веса. Предварительные расчетные коэффициенты К составляли: от 4,1% до 7,2% (медиана- 5,6%). Истинные коэффициенты К от 4.1 % до 7% (медиана- 5,5%).

Нозологические формы поражения печени представлены на рисунке 1.

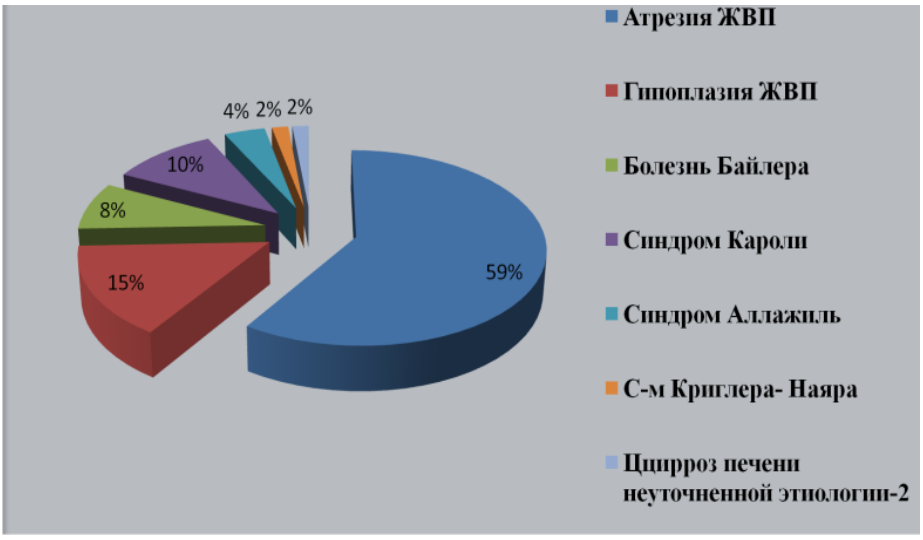

Рисунок 1. *Нозологические формы поражения печени.*

В 124 случаях, донорами левого латерального сектора печени стали генетические родственники пациентов (36 мужчин и 88 женщин) в возрасте от 18 до 57 (27,9 ± 6,9) лет. Варианты родства доноров и реципиентов представлены на рисунке 2.

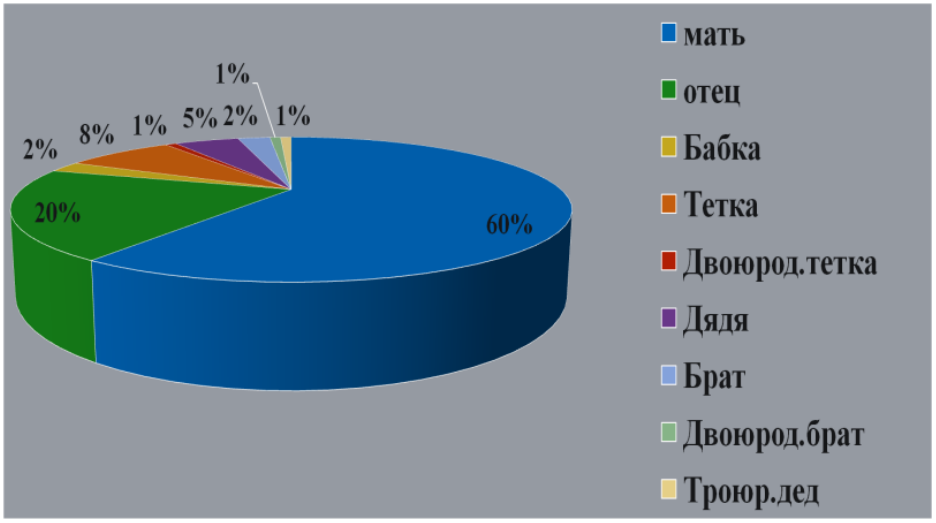

Рисунок 2. *Варианты родства доноров и реципиентов.*

В одном случае была выполнена трансплантация ЛЛС печени от посмертного взрослого донора.

Обследование и селекция потенциальных доноров

Обследование доноров проводилось по принятому в центре протоколу, описанному ранее (С.В. Готье, 2008). Среди инструментальных методов обследования особое значение придавалось методам диагностической визуализации печени донора, в частности ультразвуковому исследованию и спиральной компьютерной томографии. Помимо оценки параметров кровоснабжения печени донора, эхогенности паренхимы и анатомического строения, определялись: расчётная масса предполагаемого трансплантата и его передне-задний размер.

Обследование реципиентов

Обследование реципиентов включало полный спектр общепринятых методов лабораторной и инструментальной диагностики. При планировании трансплантации детям с низкой массой тела обязательным являлось:

- Измерение передне-заднего размера правого поддиафрагмального пространства по данным РСКТ;
- Сопоставление передне-заднего размера предполагаемого трансплантата и передне-заднего размера брюшной полости реципиента, для расчета разницы передне-задних размеров (ΔПЗР);

Методика: По данным РСКТ проводилось измерение передне-заднего размера ЛЛС в наиболее «утолщенном» участке. У реципиента измерялся передне-задний размер брюшной полости, в области правого поддиафрагмального пространства от правой полуокружности нижней полой вены до передней брюшной стенки.

Получив результаты измерений этих параметров, проводилось сопоставление размеров, и высчитывалась разница (Δ - дельта) между ними в см, обозначенная как ΔПЗР (Рисунок 3).

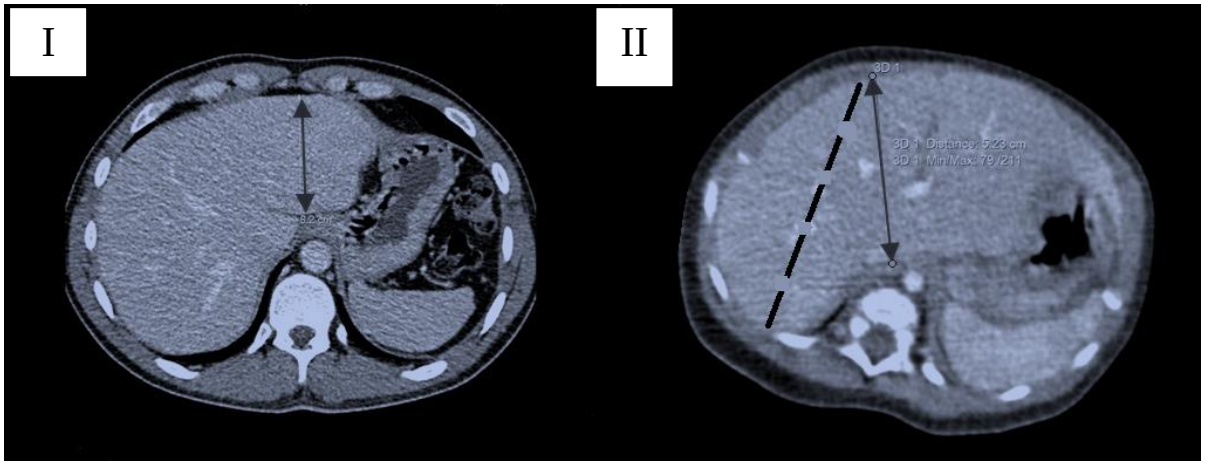

***Рисунок 3**. Определение ΔПЗР по данным РСКТ*
I – компьютерная томограмма родственного донора. II – компьютерная томограмма реципиента. Стрелками отмечено измеряемое расстояние: I- толщина ЛЛС. II- толщина печени реципиента. Пунктиром обозначена наиболее «глубокая» часть правого поддиафрагмального пространства реципиента.

Основные аспекты ведения послеоперационного периода

В послеоперационном периоде, помимо контроля основных витальных показателей, особый интерес представлял показатель пикового давления в дыхательных путях, рост которого после ушивания операционной раны являлся одним из признаков проявления интраабдоминальной гипертензии, а также ультразвуковые характеристики кровотока в трансплантате и уровень внутрибрюшного давления.

Измерение внутрибрюшного давления

С целью раннего выявления и оценки степени интроабдоминальной гипертензии с 2014 г в практику введен обязательный мониторинг внутрибрюшного давления (ВБД) в раннем послеоперационном периоде (Рисунок 4). Мониторированию подверглись 39 пациентов.

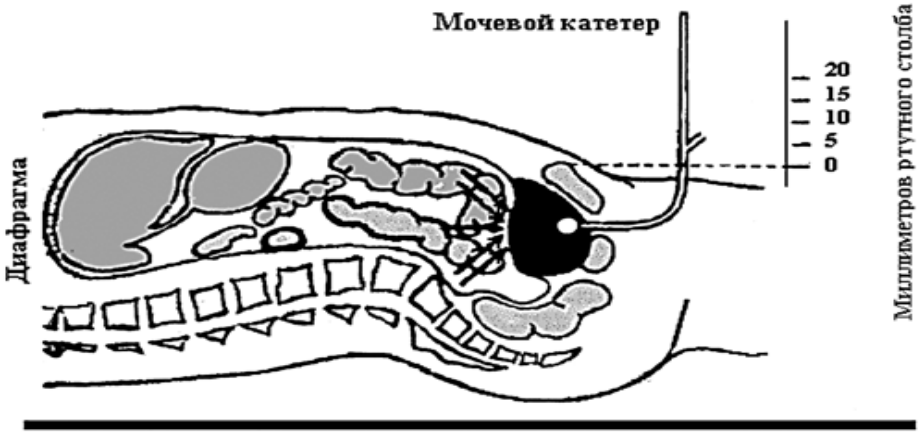

***Рисунок 4**. Методика измерения внутрибрюшного давления через мочевой пузырь (I. Kron, 1984г).*

Оценка результатов измерения ВБД:

- ВБД от 10 до 15 см вд. ст. (I степень интраабдоминальной гипертензии- ИАГ);
- ВБД от 16 до 20 см вд. ст. (II степень ИАГ);
- ВБД от 21 до 25 см вд.ст.- (III степень ИАГ);
- ВБД более 25 см вд.ст.- (IV степень ИАГ) абдоминальный компартмент-синдром, что являлось абсолютным показанием к выполнению релапаратомии и ревизии брюшной полости (Б.Р. Гельфанд, 2008г).

УЗИ в раннем послеоперационном периоде

Гепатико-кавальный кровоток:

- Форма кровотока в печёночных венах HV0 или HV1 (варианты нормы);
- Скорость кровотока по печеночным венам (нормальное значение – V <1,0 м/с); (Рисунок 5).

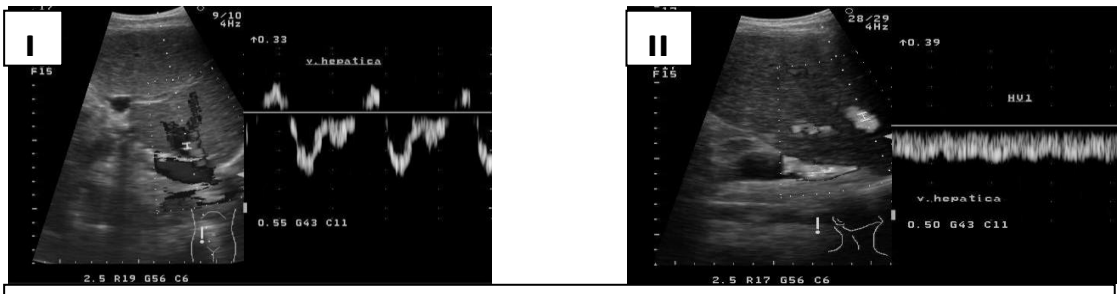

***Рисунок 5**. Спектральная допплеровская картина гепатико-кавального кровотока*
I) Форма кровотока HV0
II) Форма кровотока HV1

Портальный кровоток:

- Визуализация кровотока по воротной вене дистальнее анастомоза;
- Наличие изгибов, сужений или расширений воротной вены;
- Направление кровотока его форма и скорость (нормальное значение - V < 16 см/с); (Рисунок 6).

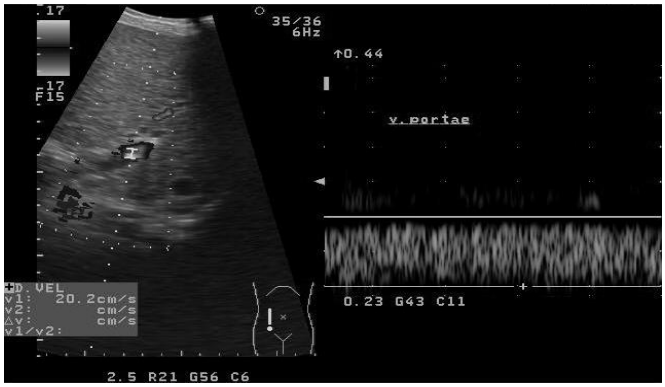

***Рисунок 6**. Спектральная допплеровская картина нормального портального кровотока турбулентной формы.*

Артериальный кровоток:

- Достоверная визуализация артериальных индексов при цветном допплеровском исследовании трансплантата;

- Скорость кровотока (нормальное значение - V < 2,0 м/с);
- Индекс резистивности (Ri) (нормально значение < 0,08 с);
- Пульсативный индекс (Pi) –(нормальное значение 0,5-0,7);
(Рисунок 7).

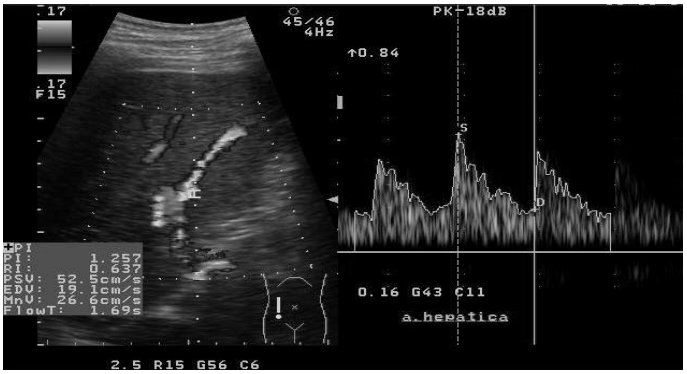

***Рисунок 7**. Спектральная допплеровская картина нормального артериального кровотока*

Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и MS Office Excel (MicroSoft, США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поскольку все реципиенты включенные в исследование имели «критическую» массу тела (до 7 кг), вероятность получить коэффициент К ≤ 3%, у них была минимальной. Лишь в 4% наблюдений трансплантат являлся достаточным по размеру, в связи с чем, формирование статистически достоверной контрольной группы не представлялось возможным.

Характеристика группы реципиентов, получивших «большие» трансплантаты ЛЛС (Группа А)

Группа А включала 58 реципиентов. Среди них 21 мальчик и 37 девочек в возрасте от 3 мес. до 1,5 лет (медиана- 10,5 мес.), с массой тела от 4,0 до 7 кг (медиана-5,5 кг). Предварительные расчетные коэффициенты К от 2,6% до 4% (медиана- 3,3%). Истинные коэффициенты К от 2,7% до 4,2% (медиана- 3,45%). В качестве родственных доноров выступали родители пациентов [n=52] реже – более дальние родственники [n=6]. Среди родственных доноров в группе А было 43 женщины и 15 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет (медиана- 36 лет).

Клинические результаты у пациентов группы А

Ультразвуковое доплеровское исследование проводилось дважды перед и тотчас после закрытия операционной раны. Направление кровотока по воротной вене в 100% случаях являлось гепатопетальным.

Превалирующей формой портального кровотока в раннем послеоперационном периоде являлась высокоскоростная, турбулентная форма в 57 случаях [98,2%], в 1 случае [1,8%] наблюдалась волнообразная форма кровотока связанная с актом дыхания.

Скорость кровотока по воротной вене составляла от 18 см/с до 64 см/с (32.8±6,084) до закрытия операционной раны и от 17 см/с до 58 см/с (29,2±5,777) после ее полного ушивания. Статистически значимого снижения скорости по воротной вене после закрытия операционной раны выявлено не было (Рисунок 8).

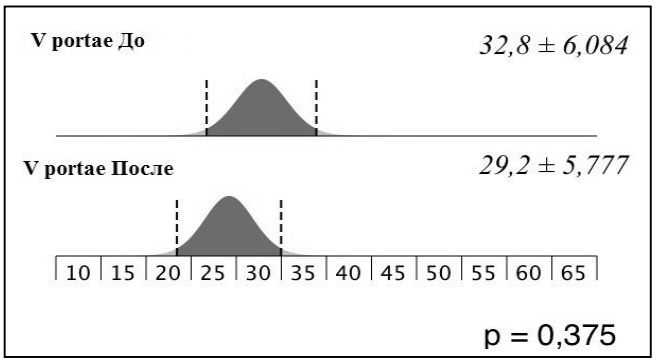

***Рисунок 8**. Сравнение скорости кровотока по воротной вене до и после ушивания операционной раны (p=0,375); V portae- воротная вена*

Вторым параметром измерения, являлся контроль пикового давления в дыхательных путях (P max) до и после ушивания операционной раны. P max до закрытия операционной раны варьировало от 18 до 23 см вд. ст. (19,4 ± 1,95), после закрытия от 19 до 26 см вд.ст. (20,6 ± 2,06).

При ретроспективном анализе данных пикового давления в дыхательных путях, не было выявлено статистически значимого его повышения до и после закрытия операционной раны (p=0,151); (Рисунок 9).

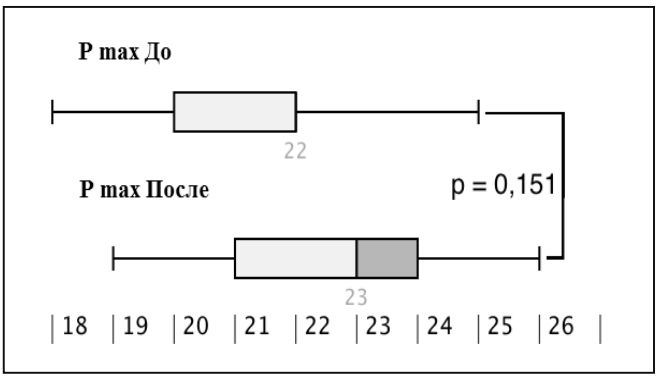

***Рисунок 9**. Среднее пиковое давление в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны (p=0,151); P max- пиковое давление*

Сроки экстубации трахеи составляли от 5 до 18 часов (медиана -11,5 часов).

Мониторингу ВБД в этой группе пациентов подверглись 18 пациентов. Повышение уровня ВБД до 15 см вд. ст. расценивался как I степень ИАГ и не требовало активных действий за исключением динамического наблюдения [n=12; 66,6%].

Повышение ВБД до 20 см вд. ст., (II степень) отмечено у 6 пациентов [33,4%] на фоне замедленного восстановления перистальтики и атонии кишечника в раннем послеоперационном периоде. После активизации перистальтики и получения стула уровень ВБД снижался до нормальных величин.

III и IV степени интраабдоминальной гипертензии в этой группе наблюдений выявлено не было.

Характеристика группы реципиентов, получивших «очень большие» трансплантаты ЛЛС (Группа Б)

Группа Б включала 66 реципиентов, перенесших трансплантацию ЛЛС печени от живого родственного донора и 1 реципиента перенесшего трансплантацию ЛЛС от посмертного донора. Среди них 27 мальчиков и 40 девочек в возрасте от 4 мес. до 1,5 лет (медиана- 11 мес.), с массой тела от 4,0 до 7 кг (медиана- 5,5 кг). Предварительные расчетные коэффициенты К от 4,1% до 7,2% (медиана- 5,6%). Истинные коэффициенты К: от 4.1 % до 7% (медиана- 5,5%).

В качестве родственных доноров в большинстве случаев выступали родители пациентов [n=56], реже – более дальние родственники [n=10]. Среди родственных доноров было 47 женщин и 19 мужчин в возрасте от 18 до 44 лет (медиана- 31 год). В одном случае использовался ЛЛС от посмертного взрослого донора.

Клинические результаты у пациентов группы Б

Ультразвуковые характеристики воротной вены также как и в группе А оценивались дважды: до и после закрытия операционной раны. Направление кровотока по воротной вене в 100% случаев являлось гепатопетальным.

По форме кровотока различали турбулентную форму в 64 случаях [n= 64; 95,5%], в 3 случаях [n=3; 4,5%] наблюдалась волнообразная форма.

Скорость кровотока по воротной вене составляла от 19 см/с до 58 см/с (32.35±5,285) до закрытия операционной раны и от 16 см/с до 52 см/с (28,25±5,153) после ее полного ушивания. Статистически значимого снижения скорости по воротной вене после закрытия операционной раны выявлено не было (Рисунок 10).

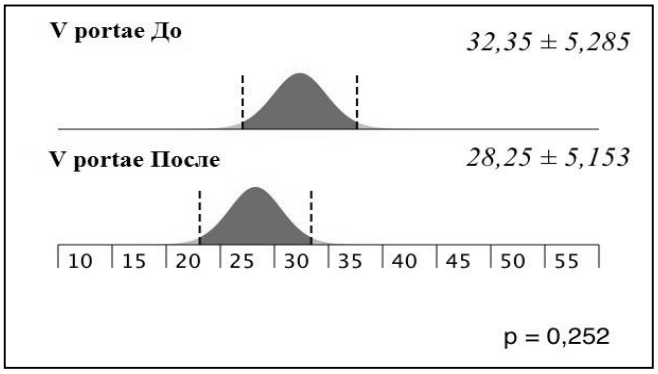

***Рисунок 10**. Сравнение средних показателей скорости кровотока по воротной вене до и после ушивания операционной раны (p=0, 252)*

Контроль пикового давления в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны демонстрировал следующие показатели: P max до закрытия операционной раны от 17 до 24 см вд. ст. (20,2 ± 2,21), после закрытия от 18 до 25 см вд.ст. (21,8 ± 2,20).

Статистически значимого повышения пикового давления в дыхательных путях до и после закрытия операционной раны выявлено не было (p=0,235); (Рисунок 11).

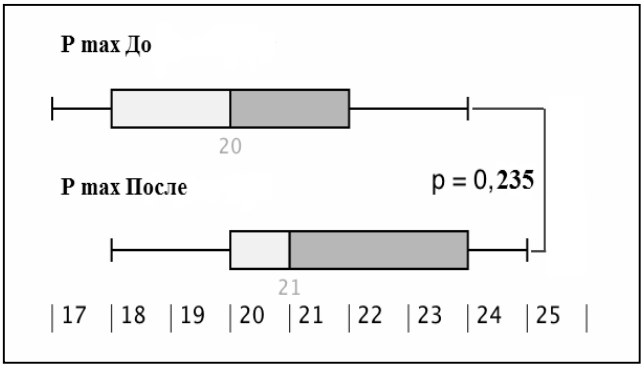

***Рисунок 11**. Среднее пиковое давление в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны (p=0,235)*

Сроки экстубации трахеи составляли от 6 до 24 часов (медиана -15 часов).

Мониторингу ВБД в этой группе подверглись 21 пациент.

Уровень ВБД до 15 см вд. ст. наблюдали в 12 случаях (57,3%). Повышение ВБД до 20 см вд. ст., в 8 случаях (38%). III степени ИАГ не наблюдалось.

В 1 случае у пациента после операции по Касаи интраоперационно возникли трудности с энтеролизом ввиду выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Послеоперационный период сопровождалось стойкой атонией и отеком кишечника, на фоне чего уровень ВБД повысился до 29 см вд. ст., что потребовало выполнения экстренного оперативного вмешательства на 5-е сутки после операции для декомпрессии брюшной полости с последующей пластикой передней брюшной стенки.

Модификация хирургической техники

В результате накопленного опыта использования избыточных по размеру (объему) трансплантатов ЛЛС печени взрослого донора при трансплантации детям, мы разработали оригинальную методику имплантации и позиционирования трансплантата в брюшной полости. Хирургическая техника реваскуляризации ЛЛС выполнялась по принятой в центре методике.

Из особенностей имплантации ЛЛС отметим оригинальность гепатико- кавальной реконструкции. Для этого устье правой печеночной вены лигировалось, а устья левой и срединной печеночных вен объединялись, с последующим рассечением НПВ по передней полуокружности вправо и вниз. Во время наложения гепатико-кавального анастомоза трансплантат сначала помещался в левый верхний квадрант брюшной полости. Далее по мере выполнения анастомоза трансплантат ротировался по часовой стрелке, таким образом, при завершении гепатико-ковальной реконструкции

наиболее объемная часть трансплантата оказывалась в правом поддиафрагмальном пространстве (Рисунок 12- I, II).

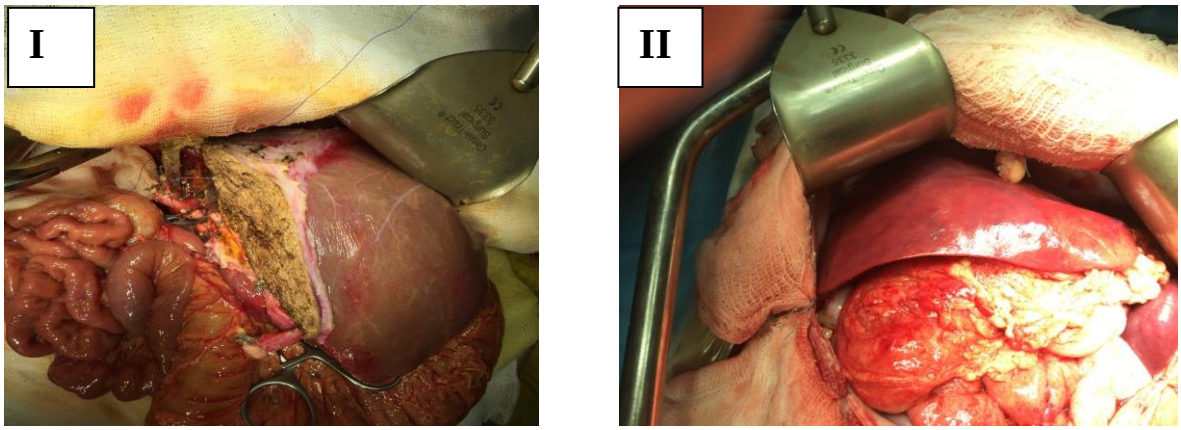

***Рисунок 12**. Гепатико-кавальная реконструкция*
I- положение трансплантата в начале гепатико-кавальной реконструкции;
II-положение трансплантата после выполнения сосудистых анастомозов трансплантат расположен в ортотопической позиции.

Для профилактики застоя крови в системе воротной вены и отека кишечника в «беспеченочном» периоде операции в качестве альтернативного обходному шунтированию метода, мы прибегали к периодической эвакуации 30-50 мл застойной крови из системы воротной вены в период имплантации.

Для эффективного и безопасного использования «больших» трансплантатов ЛЛС печени взрослого донора, тактического планирования оперативного вмешательства и расширения ресурса родственного органного донорства, мы разработали собственный алгоритм позволяющий избегать компрессии трансплантата после закрытия операционной раны. Измеряя толщину ЛЛС печени донора и переднезадний размер брюшной полости реципиента в правом поддиафрагмальном пространстве, по данным РСКТ, высчитывалась арифметическая разница между этими параметрами (ΔПЗР). При получении, результата ΔПЗР до +2 см, донор считался подходящим и направлялся на дальнейшее обследование [n=118; 94,4%]. Если расчет ΔПЗР находился в диапазоне от +2 до +3 см, такой донор при отсутствии других более подходящих родственных доноров, относился к донорам с пограничными критериями и тактическое решение, принималось интраоперационно [n=3; 2,4%]. Когда после имплантации ЛЛС печени передняя брюшная стенка закрывалась без натяжения, трансплантат использовался в первоначальном виде. Если же окончательное закрытие операционной раны не представлялось возможным, выполнялась неанатомическая редукция трансплантата [n=3; 2,4%], либо пластика передней брюшной стенки с помощью биоматериала [n=1; 0,8%] (Рисунок 13).

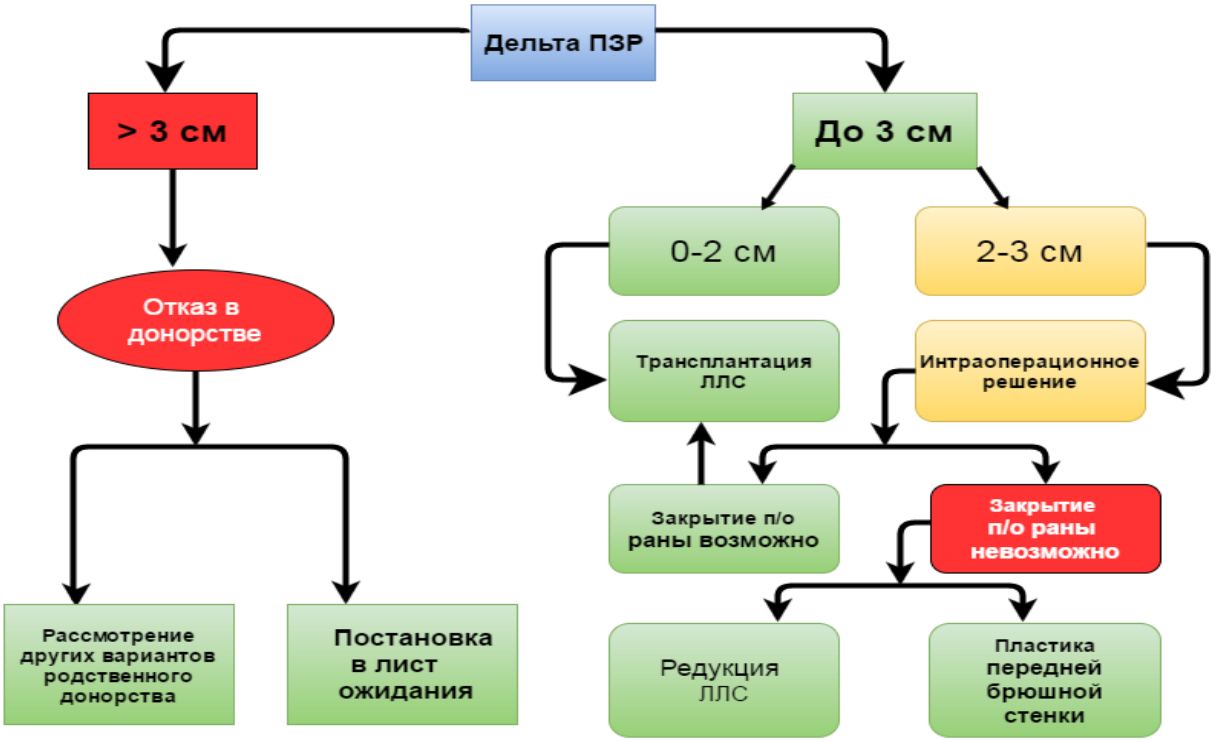

Рисунок 13. *Алгоритм использования больших трансплантатов ЛЛС печени*

Применяя разработанный алгоритм и методику имплантации ЛЛС, позволяющую максимально сместить его в позицию правой доли печени реципиента, нам удалось свести к минимуму необходимость в редукции трансплантата или пластики передней брюшной стенки и использовать трансплантаты с коэффициентом К 4% и более в 96,8% случаев.

Сравнение результатов у пациентов, получивших «большие» и «очень большие» трансплантаты ЛЛС печени

При сравнении средних величин скорости кровотока по воротной вене до закрытия операционной раны группы **А** с группой **Б** не было получено статистически значимой разницы (p>0,05).

При сравнении средних величин скорости кровотока по воротной вене после закрытия операционной раны отмечено статистически незначимое их снижение, как внутри группы, так и при сравнении двух групп (p>0,05).

Сравнение результатов двух групп по срокам экстубации трахеи (в часах) с момента завершения операции, показало: среднее время 10.2 ±1.341. Значение t-критерия Стьюдента составлял 2.093., что являлось статистически не значимым (p>0,05).

Аналогичную статистическую картину мы наблюдали и при сравнении уровней пикового давления в дыхательных путях до и после закрытия операционной раны группы **А** с группой **Б** (p>0,05).

Анализ осложнений в группах получивших «большие» и «очень большие» трансплантаты ЛЛС печени

На долю сосудистых осложнений в группе **А** пришлось (5,1%), в группе **Б** (2,9%), статистически значимых различий не получено (двусторонний точный критерий Фишера – 0,66236; p>0,05). Распределение билиарных осложнений по группам было следующим: группа **А** (8,6%), группа **Б** (10,4%). Двусторонний точный критерий Фишера – (0,77070; p>0,05) что демонстрирует статистическую эквивалентность. Правосторонняя нижнедолевая пневмония в группе **А** была диагностирована в 2 случаях (3,4%), в группе **Б** также в 2 случаях (2,9%). Критерий согласия Пирсона (Хи–квадрат) - (0,022; p>0,05) статистическая разница не достоверна.

Анализ ранней и отдаленной выживаемости пациентов перенесших трансплантацию «больших» и «очень больших» трансплантатов ЛЛС

Анализ ранней послеоперационной летальности не выявил статистически достоверной разницы между двумя группами (двусторонний точный критерий Фишера – 0,75340; p>0,05).

Выживаемость реципиентов после трансплантации ЛЛС в первый год в группе **А** составила - 82%, в группе **Б** этот показатель был равен – 80%. Трехлетняя выживаемость составила 79% и 76% соответственно. Пятилетняя выживаемость демонстрировала аналогичные показатели.

Разница выживаемости реципиентов после трансплантации в группе пациентов получивших «большие» трансплантаты и в группе получивших «очень большие» трансплантаты, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения, статистически не достоверна (Рисунок 14).

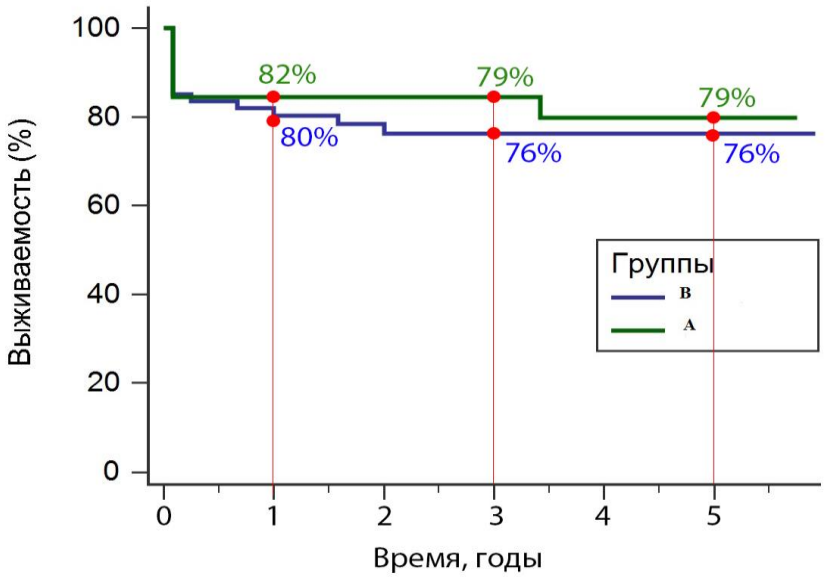

Рисунок 14. *Выживаемость реципиентов групп А и Б (кривая Каплана-Майера)*

Сравнение полученных результатов с данными профильных зарубежных клиник

Поскольку формирование контрольной группы для данного исследования не было возможным, полученные результаты соотносились с данными профильных центров занимающихся трансплантацией печени у детей. В анализ были включены исследования с количеством наблюдений более 5. Вторым обязательным критерием являлся вес реципиентов (не более 7 кг).

При использовании «больших» трансплантатов ЛЛС у детей, опасения трансплантологов связаны с возможным развитием компрессии трансплантата после ушивания операционной раны, и как следствие, повышением риска развития сосудистых осложнений. Этим фактом был обусловлен выбор сравниваемых критериев, одними из которых были сосудистые осложнения (рисунок 15).

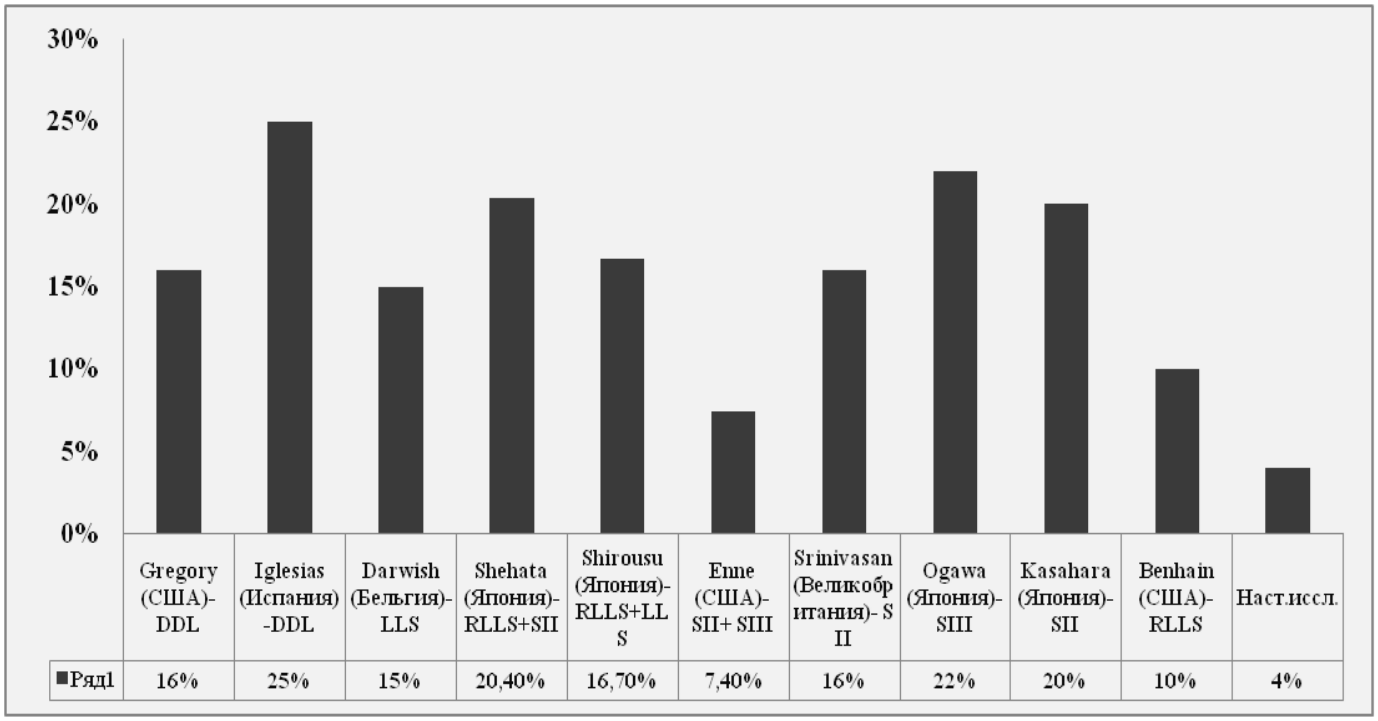

Рисунок 15. *Сравнительный анализ частоты сосудистых осложнений при трансплантации печени у детей с массой тела до 7 кг по данным мировой литературы*

SII- второй сегмент печени; SIII- третий сегмент печени; LLS- левый латеральный сектор печени; Reduced-LLS- редуцированный левый латеральный сектор печени; DDL- Death Donor Liver (целая печень от посмертного донора-ребенка);

Сосудистые осложнения являются специфичными и наиболее часто возникающими при использовании избыточных по размеру (объему) трансплантатов печени, для их профилактики мы разработали протоколы коррелирующие с исходным количеством тромбоцитов и техническими особенностями наложения сосудистых анастомозов.

Протоколы профилактики и лечения сосудистых осложнений

Вариант I (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов более 100 x 10^9):

■ сразу после реперфузии назначались корректоры микроциркуляции (мы использовали алпростадил) внутривенно, 1 раз в сутки либо постоянно, в течение 7-14 дней;

■ при отсутствии геморрагического характера отделяемого по страховочным дренажам через 2 часа после операции начиналась постоянная внутривенная инфузия антиаггрегантов (пентоксифиллин), продолжающаяся до 12 суток с последующим переходом на пероральную форму;

■ Если ультразвуковые характеристики кровотоков по сосудам трансплантата не вызывали сомнений, через 12 часов в плановом порядке назначались антикоагулянты прямого действия. Мы использовали низкомолекулярный гепарин в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки (профилактическая дозировка), либо 2 раза в сутки (лечебная дозировка) в течение 14 дней.

Вариант II (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов от 50 до 100 x 10^9)

■ корректоры микроциркуляции назначались по той же схеме что и при варианте I.

■ антиаггреганты назначались спустя 6-8 часов с момента окончания операции, при условии, что характер отделяемого по страховочным дренажам являлся серозным без геморрагического компонента, в противном случае назначение антиаггрегантов откладывалось до его исчезновения;

■ Антикоагулянты прямого действия назначались по аналогии с 1 вариантом.

Вариант III (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов менее 50 x 10^9)

■ корректоры микроциркуляции назначались и при этом варианте по той же схеме;

■ антиаггреганты не назначались до повышения уровня тромбоцитов выше 50-70 x 10^9;

■ назначение антикоагулянтов прямого действия также напрямую зависело от числа тромбоцитов и выполнялось только при достижении их уровня более 50-70 x 10^9, в профилактической дозировке в течение 14 дней.

Вариант IV (диаметры сосудов реципиента и (или) трансплантата несущественны; анастомозы выполнены с техническими сложностями [при анастомозировании короткой артерии реципиента и/или донора, отслойке интимы артерии с ее последующей фиксацией и наложением анастомоза отдельными узловыми швами, повторное наложение анастомоза]; количество тромбоцитов более 100 x 10^9):

■ корректоры микроциркуляции назначались интраоперационно, доза препарата рассчитывалась на постоянную инфузию в течение суток до 7-14 дней;

■ антиаггреганты назначались практически сразу после операции, (при отсутствии геморрагического отделяемого по дренажам) и продолжались до 12 -14 дней с последующим переходом на пероральную форму;

■ антикоагулянты прямого действия назначались через 6 часов с момента окончания операции в лечебной дозировке в течение 14-21 дней;

■ при снижении индексов кровотока по сосудам трансплантата, вместо низкомолекулярного гепарина, назначался гепарин натрия, по следующей схеме:

Гепарин вводился в/в болюсно в дозе 80 ед/кг, затем через перфузор 18 ед/кг/час. Далее применялась шкала АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) для коррекции дозировки каждые 6 часов (Таблица 1); [M.N. Levine, 1994г].

Таблица 1. *Шкала контроля АЧТВ*

Выполняемое действие	**Величина АЧТВ (сек.)**					
	<35	**35-45**	**46-60**	**61-80**	**81-90**	**> 90**
Болюс в/в ед/кг	**80**	**40**				
Коррекция скорости на перфузоре в ед/кг/час	**+4**	**+2**	**+1**	**Без изменений**	**-2**	**Стоп на 1 час, затем -3**

Конверсия гепарина на низкомолекулярный гепарин проводилась при нормализации характеристик кровотоков.

■ поддержание положительного ЦВД и водного баланса, при этом варианте имело особенное значение.

Неотъемлемой частью профилактики тромбозов сосудистых анастомозов во всех случаях являлась адекватная инфузионная терапия и поддержка уровня ЦВД выше 0 мм вд. ст.

Тактический алгоритм при использовании «большого» трансплантата ЛЛС печени, техника имплантации и оптимизация его позиции в брюшной полости реципиента, а также разработанные протоколы антикоагулянтной и антиаггрегантной терапии, обеспечивали минимальную частоту сосудистых осложнений.

При выполнении моносегментарной трансплантации и широком применении редукции трансплантата, увеличиваются риски желчеистечения, в связи с образованием дополнительной поверхности резекции, поэтому вторым критерием анализа были билиарные осложнения (Рисунок 16).

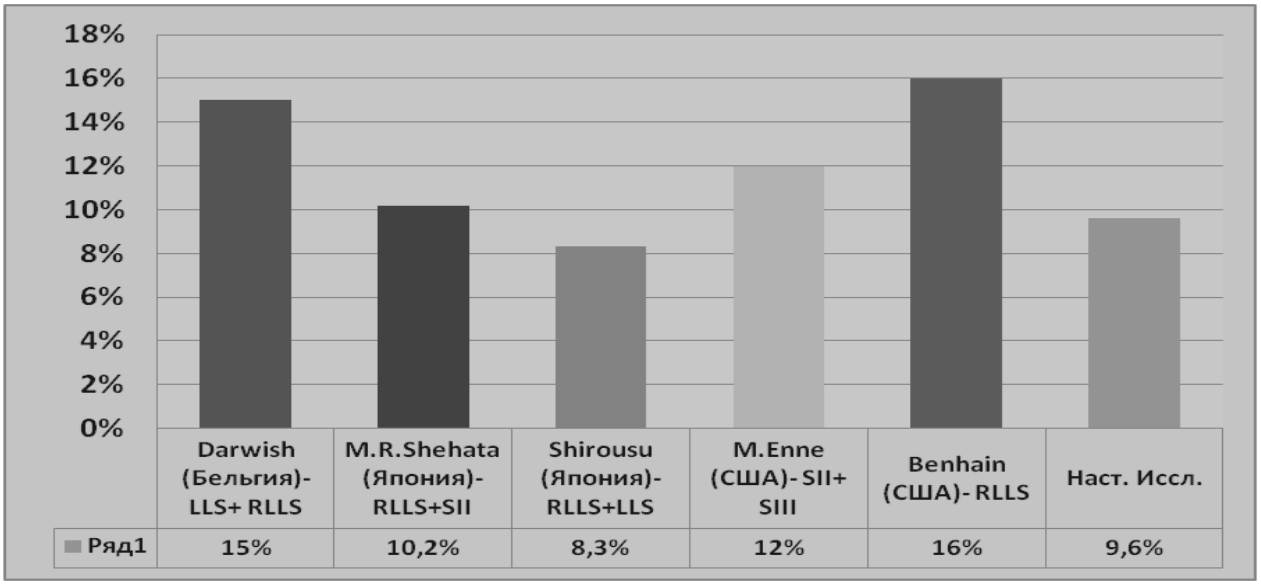

Рисунок 16. *Сравнение частоты билиарных осложнений в различных трансплантационных центрах по данным мировой литературы*
SII- второй сегмент печени; SIII- третий сегмент печени; LLS- левый латеральный сектор печени; Reduced-LLS- редуцированный левый латеральный сектор печени;

Частота билиарных осложнений в нашем исследовании не превышает среднестатистических показателей по данным литературы.

Данных о количестве ателектазов и нижнедолевых пневмоний в представленных публикациях не было в связи с чем, по данному параметру сравнительный анализ провести не удалось. Другие осложнения из группы инфекционных, общехирургических и прочих осложнений не имеют прямой зависимости от размера используемого трансплантата, поэтому они не были включены в сравнительный анализ.

ВЫВОДЫ

1. В протоколе обследования пары донор/реципиент при трансплантации печени, ведущим является РСКТ для оценки объема, формы и размеров предполагаемого трансплантата, а также измерение переднее-заднего размера трансплантата и брюшной полости реципиента в области правого поддиафрагмального пространства. При определении пригодности ЛЛС печени взрослого донора в качестве трансплантата допустимо превышение переднезаднего размера трансплантата над таковым в правом поддиафрагмальном пространстве ребенка до 30 мм.
2. При использовании «большого» или «очень большого» трансплантата ЛЛС печени с целью профилактики его компрессии необходимым является его размещение в правом поддиафрагмальном пространстве, в позицию правой доли печени реципиента. Снижение портального кровотока (≤16 см/с) и увеличение пикового давления в дыхательных путях (> 25 см вд. ст.) являются показаниями к выполнению редукции трансплантата, или пластики передней брюшной стенки, если редукция трансплантата не принесет должного эффекта.
3. Разработанный протокол профилактики сосудистых осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени детям, предполагающий оценку исходного количества тромбоцитов и технические особенности наложения сосудистых анастомозов, позволяет минимизировать количество сосудистых осложнений до 4%.
4. Специфичными при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов ЛЛС печени являются осложнения со стороны органов дыхательной системы (ателектазы и правосторонняя нижнедолевая пневмония), связанные с ограничением экскурсии диафрагмы. Частота развития правосторонней нижнедолевой пневмонии, сопоставима при использовании «больших» и «очень больших» трансплантатов ЛЛС печени: 3,4% ;4,4%, соответственно.
5. Непосредственные и отдаленные результаты трансплантации печени у детей, получивших «большие» трансплантаты, аналогичны таковым при трансплантации «очень больших» трансплантатов ЛЛС. В группе детей, перенесших трансплантацию «больших» по размеру трансплантатов, одно,- трех и пяти- летняя выживаемость пациентов составила- 82%, 79% и 79%, при трансплантации «очень больших» трансплантатов- 80%, 76% и 76%, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании операции с использованием избыточных по размеру трансплантатов требуется выполнение РСКТ с внутривенным контрастированием, включающей оценку общей массы, размеров, конфигурации, и особенностей кровоснабжения предполагаемого трансплантата. При выполнении РСКТ у реципиента обязательным является измерение передне-заднего размера брюшной полости в области правого поддиафрагмального пространства. Далее следует сопоставить параметры передне-задних размеров трансплантата и брюшной полости реципиента.
2. При получении ΔПЗР более 3 см, а также при- отсутствии другого потенциального донора, при стабильном состоянии ребенка, возможно, отложить операцию до увеличения общей массы ребенка и брюшной полости. При экстренности показаний необходима постановка ребенка в лист ожидания органа от посмертного донора.
3. Для предупреждения отека стенок кишечника в беспеченочном периоде операции, необходимо периодически (каждые 7-10 минут) осуществлять осмотр его сосудов и при возникновении выраженной венозной гиперемии эвакуировать по 30-50 мл застойной крови из системы воротной вены, под контролем уровня гемоглобина. При возникновении выраженного отека стенок кишечника к концу операции, когда сведение краев операционной раны без натяжения не представляется возможным и редукция трансплантата, по мнению хирурга не принесет должного результата, необходимой мерой является выполнение пластики передней брюшной стенки с помощью временного протеза.
4. Для пластики передней брюшной стенки возможно использование различных материалов как синтетического, так и биологического происхождения. Пластика передней брюшной стенки с помощью временного протеза, предпочтительнее закрытию раны посредствам лишь кожных швов, т.к. является менее травматичной и более эффективной процедурой.
5. При реваскуляризации трансплантата необходимо сохранить достаточную длину воротной вены и печеночной артерии для предупреждения чрезмерного их натяжения после позиционирования трансплантата в правом поддиафрагмальном пространстве.
6. Перед закрытием брюшной полости необходимо выполнить УЗИ с оценкой основных характеристик кровотоков по вновь сформированным анастомозам. Отдельного внимания заслуживает измерение скорости по воротной вене, а также контроль пикового давления в дыхательных путях до закрытия операционной раны.
7. После закрытия брюшной полости, при отсутствии резкой отрицательной динамики в скорости кровотока по воротной вене (не менее 0,8 м/с) и повышения пикового давления в дыхательных путях (не более 25 см вд. ст), пациент может быть переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения. При

превышении этих параметров следует ставить вопрос о выполнении редукции трансплантата.

8. В течение первых трех суток после трансплантации пациент должен подвергаться ультразвуковому мониторированию и контролю уровня ВБД с интервалом каждые 6 часов. При стойком повышении уровня ВБД до 20 см вд. ст, необходимо применять меры для активизации перистальтики и опорожнения кишечника. При повышении уровня ВБД до 25 см вд. ст и выше в течение более 6 часов, для предупреждения развития абдоминального компартмент- синдрома следует выполнить релапаратомию и ревизию брюшной полости, и обсудить вопрос пластики передней брюшной стенки.

9. Для профилактики сосудистых осложнений необходим протокол ведения пациентов в послеоперационном периоде, включающий: регулярный контроль системного артериального и ЦВД, поддержание адекватной волемической нагрузки и систем гомеостаза, по возможности как можно раннее назначение корректоров микроциркуляции, антиаггрегантов и антикоагулянтов.

Список работ опубликованных по теме диссертации:

1. Готье С.В., Джанбеков Т.А., Ахаладзе Д. Г. Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2015, т. XVII, №4, стр. 77-89.

2. Готье С.В., Хизроев Х.М., Цирульникова О.М., Ахаладзе Д.Г., Силина О.В., **Джанбеков Т.А**., Спирина Е.А. Случай трансплантации печени у ребенка после повторных оперативных вмешательств на органах брюшной полости с тромбозом воротной, селезеночной и нижней брыжеечной вен // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI, приложение – С. 94-95.

3. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Аммосов А.А., Хизроев Х.М., Арзуманов С.В., Гамгия Н.В., Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Муратова Н.Ш., Пец В.А., Ахаладзе Д.Г., **Т.А.Джанбеков**. Трансплантация печени у детей // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2010, т. XII, приложение, стр. 112-113.

4. Готье С.В., ,Хизроев Х.М., Цирульникова О.М., **Джанбеков Т.А.,** Пчельников В.В. Гипероксалурия: трансплантация печени до поражения почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2014, т. XVI, приложение, стр. 97-98.

5. Готье С.В., Цирульникова О.М., Ахаладзе Д.Г., Монахов А.Р., Хизроев Х.М., Мещеряков С.В., Джанбеков Т.А., Саранов Г.А., Абрамова Н.Н. Трансплантация левой доли печени от АВ0-несовместимого родственного донора с транспозицией внутренних органов (situs inversus) // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2014, т. XVI, №4, стр. 106-110.

6. D.Akhaladze, S.Gautier, O.Tsirulnikova, **T.Dzhanbekov**, K.Khizroev, A.Monakhov. “Large-for size” in left lateral section liver graft for infants // Pediatric Transplantation. Special Issue: IPTA 8th Congress on Pediatric Transplantation. Vol. 19, Issue Supplement S1, May 2015. P. 130.

Патенты на изобретение

1. Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., **Джанбеков Т.А**., Силина О.В., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье. С.В. Патент № 2582943 «Способ десенсибилизации реципиента при АВ0-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста»
2. Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., **Джанбеков Т.А**., Силина О.В., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье. С.В. Патент № 2580640 «Способ профилактики гуморального отторжения при АВ0-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста»

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АКС – абдоминальный компартмент-синдром
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВБД – внутрибрюшное давление
ДО – дыхательный объем
ИАГ– интроабдоминальная гипертензия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛЛС – левый латеральный сектор печени
МОД– минутный объем дыхания
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
РСКТ – рентгеновская спиральная компьютерная томография
СИАГ– синдром интраабдоминальной гипертензии
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦВД – центральное венозное давление
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиография
Эхо–КГ – эхокардиографическое исследование
GRWR – (graft-to-recipient weight ratio) отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (выражается в процентах)
LV – liver volume (объём печени)
Pi – пульсативный индекс
Pmax – пиковое давление в дыхательных путях
PV – воротная вена
Ri – индекс резистивности
ΔПЗР – разница переднезадних размеров