

О. А. Кохан, К. О. Листунов

АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕАНАСТОМОТИЧЕСКИХ СТРИКТУР ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доцент Щерба А. Е.*

Кафедра общей хирургии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», г. Минск*

Резюме. Установлены факторы риска развития неанастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени, определено влияние артериальной реконструкции на их возникновение. Установлены факторы риска развития артериальных осложнений.

Ключевые слова: неанастомотические билиарные стриктуры, билиарные осложнения.

Resume. There were established the risk factors of the development of non-anastomotic biliary structures after liver transplantation. And also was determined the effect of arterial reconstruction on the risk factors' occurrence. The risk factors of the development of arterial complications are established.

Keywords: non-anastomotic strictures, biliary complications.

Актуальность. Трансплантация печени (ТП) является единственным эффективным способом лечения пациентов с различными заболеваниями печени в терминальной стадии [1]. Несмотря на 50-летний опыт ТП, развитие трансплантационных технологий, увеличение количества трансплантаций, проблема посттрансплантационных билиарных осложнений не утратила своей актуальности и в настоящее время [3]. Частота билиарных осложнений (БО) после ТП достигает 30% [6]. Стриктуры желчных протоков составляют около 40% всех билиарных осложнений [8]. Билиарные осложнения и билиарные стриктуры, в частности, негативно влияют на ранние и поздние результаты ТП [3].

Все исследователи выделяют анастомотические (AS) (развивающиеся в зоне анастомоза желчных протоков донора и реципиента) и неанастомотические стриктуры (NAS). NAS возникают в результате как артериальных осложнений (окклюзии печеночной артерии, стеноза печеночной артерии (СПА), тромбоза печеночной артерии (ТПА), так и без артериальных осложнений, развивающиеся на различных участках желчных протоков, т.н. ischemic type biliary lesion (ITBL) [5].

Формирование билиарных стриктур может быть обусловлено рядом фактором. Техническими причинами являются: диаметр протока и толщина нити, грубая хирургическая техника, желчеистечение в зоне анастомоза, вид билиарной реконструкции (холедохо-холедохо или холедохо-еюноанастомоз), установка и вид билиарного дренажа. К ишемическим факторам относятся продолжительная холодовая и тепловая ишемия, трансплантация от донора с небьющимся сердцем, реперфузионные повреждения, нарушение кровотока в пребилиарных сосудах. К иммунологическим факторам относятся АВ0-несовместимая трансплантация, гуморальное и клеточное отторжение, первичный склерозирующий холангит, цитомегаловирусная инфекция, хроническое отторжение [3].

Цель исследования: выявить факторы риска развития неанастомотических билиарных стриктур после ТП.

Задачи:

1. Провести анализ влияния АО на частоту развития неанастомотических билиарных стриктур, в частности ITBL.

2. Выявить факторы риска развития АО после ТП.

3. Исследовать влияние выполнения артериальной реконструкции на этапе back-table операции на вероятность возникновения неанастомотических билиарных стриктур, в частности ITBL.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели исследованы данные 528 пациентов, трансплантация печени которым была выполнена с апреля 2008 по февраль 2018 года в условиях УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, РНПЦ «Трансплантации органов и тканей». С целью диагностики БО выполнялась МР-холангиография. Было проведено ретроспективное обсервационное исследование случай-контроль по выявлению ассоциации между артериальной реконструкцией (АР) на этапе back-table операции, гипотензией и применением вазопрессоров у умершего донора, возрастом донора, возрастом реципиента, видом консерванта, длительностью периода общей и тепловой ишемии, артериальными осложнениями (АО) (в случае, если срок возникновения АО не превышал срок БО) в двух группах, разделенных по принципу развития билиарных осложнений (БО) (NAS и AS) после трансплантации печени. Исследование проведено на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, РНПЦ «Трансплантации органов и тканей».

Статистический анализ: статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10» (StatSoft). Количественные переменные представлялись в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (LQ (25%); UQ 75%). Влияние качественных параметров – артериальная реконструкция на этапе back-table операции, гипотензия и применение вазопрессоров у умершего донора, вид консерванта, артериальные осложнения на билиарные и артериальные осложнения оценивались с помощью критерия χ -квадрат. Влияние количественных параметров – время общей и тепловой ишемии, возраст реципиента, возраст донора оценивались помощью Mann-Whitney U Test. Значение $p < 0.05$ было оценено как статистически значимое. Связь между определенным исходом и фактором риска – отношение шансов (Odds ratio) (OR). Для оценки значимости отношения шансов были рассчитаны границы 95% доверительного интервала (confidence interval) (CI).

Основными показаниями к проведению ТП послужили цирроз в результате гепатита С – 25,24% (133/528) случаев, опухолевые поражения печени и печеночных протоков – 15,20% (80/528) случаев. Аутоиммунные заболевания (цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит) явились показанием в 12,80% (68/528) случаев, алкогольный цирроз – в 8,74% (46/528) случаев, криптогенный цирроз – в 7,57% (41/528) случаев, цирроз в результате гепатита В – в 7,53% (40/528) случаев, врожденные патологии печени – в 6,20% (33/528) случаев. Остальные показания (синдром Бадда-Киари, вторичный билиарный цирроз и др.) составили 16,72% (88/528) случаев (рисунок 1).

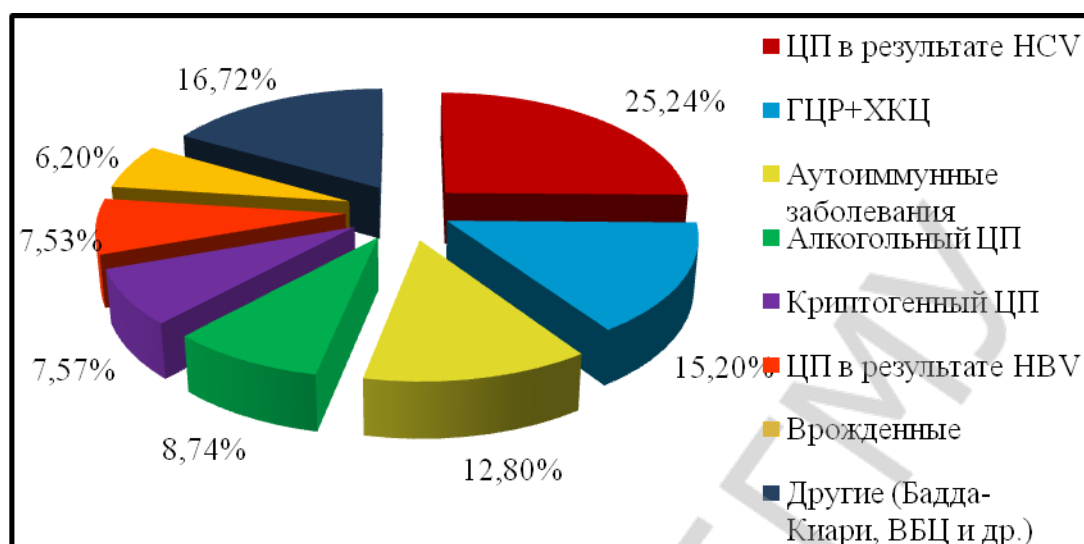


Рисунок 1 – структура показаний к ТП в Республике Беларусь в 2008-2018 годах

Результаты и их обсуждение.

Характеристика донора и реципиента

Характеристики доноров реципиентов - средний возраст (лет), Me(25%;75%) (возраст, лет), соотношение мужчин/женщин (%) – представлены в таблице (таблица 1).

Таблица 1. Характеристики донора и реципиента

	Донор (n=427)	Реципиент (n=528)	
		мужчины	женщины
Среднее	39,1	42,67	43,02
Me(25%;75%)	40 (29;49)	47 (33;55)	49 (31;57)
Соотношение м/ж (%)		54,7%:45,3%	

Артериальные осложнения

Возникновение артериальных осложнений диагностировано в 14,21% (75/528) случаев. Стеноз печеночной артерии (ПА) составил 68% (51/75) случаев, тромбоз ПА – 20,00% (15/75) случаев, окклюзия ПА – 12,00% (9/75) случаев.

Билиарные осложнения

Возникновение билиарных осложнений диагностировано в 14,02% (74/528) случаев. AS составили 54,06% (40/528) случаев, NAS – 29,73% (22/528) случаев, AS+NAS – 16,22% (12/528) случаев.

Госпитальная летальность после ТП

Общая госпитальная летальность после ТП в период 2008-2018 составила 14,58% (77/528) случаев. В группе пациентов с билиарными осложнениями госпитальная летальность установлена в 14,39% (11/74) случаев. Летальный исход при наличии NAS – 45,45% (5/11) случаев, AS – 27,27% (3/11) случаев, AS+NAS – 27,27% (3/11) случаев.

При анализе влияния артериальных осложнений на частоту БО (NAS и AS), артериальной реконструкции на этапе back-table операции, гипотензии и применении вазопрессоров у умершего донора, возраста донора, возраста реципиента, вида

консерванта, длительности периода общей и тепловой ишемии, и АО установлено, что существует достоверная связь между наличием АО и развитием БО ($p=0.02$); выполнением АР на этапе back-table операции и развитием АО ($p=0.02$); возрастом реципиента и развитием АО ($p=0.03$). Влияние остальных перечисленных выше факторов на билиарные, в частности ITBL, и артериальные осложнения в нашей выборке было статистически незначимым ($p>0.05$).

Артериальная реконструкция на этапе back-table операции имела связь с развитием АО, в частности СПА ($p=0.02$). При анализе влияния АР на БО статистически значимых различий выявлено не было ($p>0.05$). АР среди реципиентов с АО встречалась в 2.25 раза чаще, чем среди реципиентов без АО ($OR=1.88$, $CI=1.21-2.94$); АР среди реципиентов со СПА встречалась в 2.17 раза чаще, чем среди реципиентов без СПА ($OR=2.17$, $CI=1.27-3.72$). **Таким образом**, АР имеет прямую связь с вероятностью наступления АР, в частности СПА.

В недавнем исследовании Ronald W. et al. (2015) сообщают, что наиболее распространенным осложнением, связанным с реконструкцией печеночной артерии, является ТПА, которое встречается примерно у 5% взрослых и 7% педиатрических трансплантатов печени [7]. Как известно, ТПА является причиной развития БО [4].

Возраст реципиента менее 52 лет – предиктор развития АО (чувствительность – 76.7%, специфичность – 38.8%, $AUC = 0.599$, $p=0.03$) (рисунок 2). Возраст реципиента менее 38 лет – предиктор развития СПА (чувствительность – 47,1%, специфичность – 73,0%, $AUC = 0.599$, $p=0.01$) (рисунок 3). Возраст реципиента менее 52 лет встречался в 2.08 раза чаще среди реципиентов с артериальными осложнениями, чем среди реципиентов без артериальных осложнений ($OR=2.08$, $CI=1.25-3.48$); возраст реципиента менее 38 лет встречался в 1.73 раза чаще среди реципиентов с стенозом ПА, чем среди реципиентов без стеноза ($OR=1.73$, $CI=1.13-2.65$) возраст реципиента менее 38 лет встречался в 2.21 раза чаще среди реципиентов со СПА, чем среди реципиентов без СПА ($OR=2.21$, $CI=1.32-3.71$). **Таким образом**, возраст реципиента менее 38 лет имеет прямую связь с вероятностью наступления АО, в частности, СПА.

В недавнем исследовании Щерба А.Е., Руммо О.О. и соавт. (2013) выделяли возраст реципиента, как один из важнейших факторов, определяющих возможность развития артериальных осложнений [2].

Артериальные осложнения были связаны с развитием БО, в частности ITBL ($p=0.0003$). Из АО наибольшее влияние на развитие ITBL оказал ТПА ($p=0.003$). АО среди пациентов с ITBL встречаются в 2,04 раза чаще, чем среди пациентов без ITBL ($OR=2,04$, $CI=1.28-3.23$). ТПА среди пациентов с ITBL встречается в 6,16 раз чаще, чем среди пациентов без ITBL ($OR=6.16$, $CI=2.05-18.50$). **Таким образом**, артериальные осложнения, в частности ТПА, имеют прямую связь с вероятностью наступления ITBL.

Эти данные подтверждаются мнением о том, что ТПА является причиной развития билиарных осложнений [4].

Выводы:

1. Артериальные осложнения, в частности, ТПА, являются фактором, определяющим вероятность возникновения БО, в частности, неанастомотических стриктур ($p=0.0003$).

2. Вероятность наступления артериальных осложнений, в частности, стеноза ПА, увеличивается при проведении артериальной реконструкции на этапе back-table операции ($p=0.02$).

3. Вероятность возникновения артериальных осложнений, в частности, СПА, выше у реципиентов, возраст которых составляет менее 38 лет ($p=0.01$).

4. Выполнение артериальной реконструкции на этапе back-table операции не оказывает непосредственного влияния на возникновение неанастомотических билиарных стриктур и БО в целом.

O. A. Kokhan, K. O. Listunou

ANALYSIS OF THE CAUSES OF NON-ANASTOMOTIC STRICTURES AFTER LIVER TRANSPLANTATION

*Tutor: docent Shcherba A. E.**

Department of general surgery,

Belarusian State Medical University, Minsk

**RSPC of Organ and Tissue Transplantation, Minsk*

Литература

1. Руммо, О. О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – № 2. – С.100–104.

2. Филоник, Д. Ю. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени / Д. Ю. Филоник, М. М. Савчук, А. Е. Щерба и др. // Обзоры и лекции. – 2013. - № 4. – С. 34-39.

3. Шарипов, Ш. З. Возможность использования стрептокиназы для профилактики билиарных осложнений после трансплантации печени / Ш.З. Шарипов, А.Е. Щерба, Пикиреня И. И. и др. // Новости хирургии. – 2015. - № 23. – С.85-90.

4. Heidenhain, C. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation / C. Heidenhain, J. Pratschke, G. Puhl // Transplant International. – 2010. – Vol. 23. – P. 14-22.

5. Kienlein, S. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome / S.Kienlein, W. Schoening, A. Ander// *World J Transplant.* – 2015. – Vol. 5. – P. 300-309.

6. Otto, G. Liver Preservation by Aortic Perfusion Alone Compared With Preservation by Aortic Perfusion and Additional Arterial Ex Situ Back-Table Perfusion With Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study / G. Otto, M. Heise, J. Thies // *Transplantation direct.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1-7.

7. Ronald, W. Arterial reconstruction: pitfalls / W. Ronald, J. P. Duffy // *Transplantation of the Liver.* – 2015. – Vol. 3. – P. 776-780.

8. Wojcicka, M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review / M. Wojcicka, P. Milkiewicz, M. Silva // *Dig Surg.* – 2008. – Vol. 25 – P. 245–57.