РЕЗУЛЬТАТЫ ПОВТОРНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ

Боровик В.В., Тилеубергенов И.И., Руткин И.О., Майстренко Д.Н., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России;197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская 70, Российская Федерация.

**Сведения об авторах**:

Боровик Владимир Владимирович - к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» М3 РФ. [https://orcid.org/0000-0002-8415-946Х](https://orcid.org/0000-0002-8415-946%D0%A5). E-mail:borovikl968@yandex.ru

Тилеубергенов Инхат Ибрагимович - к.м.н., руководитель группы трансплантационной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» М3 РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8757-13611>. E-mail: inkhat@mail.ru

Руткин Игорь Олегович – к.м.н., заместитель главного врача по хирургии «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» М3 РФ. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>. E-mail: operblock@ yandex.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич - д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» М3 РФ. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.

E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Майстренко Дмитрий Николаевич – д.м.н., директор ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий им.ак. А.М. Гранова» М3 РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>. E-mail: may64@inbox.ru

Для корреспонденции: Боровик Владимир Владимирович - 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская 70, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 952 13 11.

E-mail: borovik1968@yandex.ru

RESULTS OF REPEATED LIVER TRANSPLANTS

Borovik V.V., Tileubergenov I.I., Rutkin I.O., Maystrenko D.N., Granov D.A.

FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation

**Author information:**

Vladimir V. Borovik – Сand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Interventional Radiology and Operative Surgery FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8415-946X>.E-mail: borovik1968@yandex.ru

Inkhat I. Tileubergenov - Сand. of Sci. (Med.),Head of the Transplantation Surgery Group

FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology»

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8757-13611>. E-mail: inkhat@mail.ru

Igor O. Rutkin - Сand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery

FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology»

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>. E-mail: operblock@ yandex.ru

Dmitriy N. Maystrenko - Doct. of Sci. (Med.), Director FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0001-8174-7461>. E-mail: may64@inbox.ru

Dmitrii A. Granov - Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian academy of sciences, Head of the Department of Science FGBO «A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Corresponding author: Vladimir V. Borovik - 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: +7 (921) 952 13 11.E-mail: borovik1968@yandex.ru

**Реферат.**

Цель. Предоставить результаты повторных трансплантаций печени, выполненных в федеральном центре.

Материалы и методы. За период с 1998 г проанализирован опыт 268 ортотопических трансплантаций полноразмерной посмертной печени у 248 больных. Повторная трансплантация печени выполнена у 20 реципиентов (8,1%). Среди них число мужчин составило 10, женщин – 10, их возраст варьировал от 18 до 64 лет (медиана 44,4 года, IQR – межквартильный интервал 25-75%, составил 36,75 – 51,1 года). Тяжесть состояния больных на момент вмешательства оценивали по шкале MELD; медиана составила21 балл (IQR19 – 24). Наблюдения до 2006 г оценивались ретроспективно. В абсолютном большинстве случаев показаниями к повторной пересадке стали ранние тромбозы печёночной артерии и поздние билиарные осложнения вследствие недостаточности артериального кровоснабжения со стороны трансплантата.

Результаты. При анализе данных повторных пересадок продолжительность этапов консервации была сопоставима с первичной трансплантацией. Достоверная разница получена в продолжительности беспечёночного периода, объёме заместительной гемотрансфузии, продолжительности операции, частоте осложнений и госпитальной летальности. В настоящее время живы 9 (45%) из 20 пациентов, перенёсших ретрансплантацию. Сроки наблюдения составили от 7 до 140 мес. Функция трансплантата в настоящее время у большинства реципиентов расценивается как удовлетворительная. Госпитальная летальность после повторных пересадок составила 35%.

Заключение. Ретрансплантации печени сопровождаются значительными техническими трудностями, увеличением продолжительности операции, объёма заместительной гемотрансфузии и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также послеоперационных осложнений. Основной причиной смерти у этих больных были инфекционные осложнения, в генезе которых пусковым моментом являлось недостаточное артериальное кровоснабжение трансплантата, повреждение желчного эпителия и манифестация латентной билиарной флоры. При успешном выполнении ретрансплантации отдаленные результаты и выживаемость были сопоставимы с таковыми после первичной трансплантации.

Ключевые слова: повторная трансплантация печени, первичное нефункционирование трансплантата, ранние артериальные осложнения, потеря трансплантата, билиарные осложнения после трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Abstract.**

Aim. Provide results of liver re-transplantations (LRT) performed in the federal center

Materials and methods. In period from 1998, the experience of 268 orthotopic full-size post-mortem liver transplantation in 248 patients has been analyzed. Liver re-transplantations were performed in 20 recipients (8.1%). Quantity of men was 10, women - 10, age varied from 18 to 64 years (median 44,4years, IQR 25-75%, 36,75 – 51,1 years). The severity of the patients' condition at the time of intervention was assessed using the MELD scale; and median was 21 points (IQR 19 – 24). Observations up to 2006 were assessed retrospectively. In the vast majority of cases, indications for re-transplantations were early thrombosis of the hepatic artery and late biliary complications due to insufficient arterial blood supply from the graft.

Results. Duration of the conservation stages was comparable to that of primary transplantation. A significant difference was obtained only in the duration of the unhepatic period, the volume of replacement blood transfusion and the duration of the operation, rate of complications and hospital mortality. Currently, 9 (45%) out of 20 patients who underwent retransplantation are alive. The follow-up period ranged from 7 to 140 months. The graft function is currently regarded as satisfactory in most recipients. Hospital mortality was 35%.

Conclusion. Liver retransplantation is accompanied by significant technical difficulties, an increase in the duration of the operation, the volume of replacement blood transfusion and the time spent in the ICU and hospital, postoperative complications and mortality. The significant

 cause of death in these patients is infectious complications caused by insufficient arterial blood supply to the graft. With successful RLT, long-term results and survival are comparable to those after primary transplantation.

Keywords: liver retransplantation, primary non-function of the transplant, early hepatic artery complications, graft loss, biliary complications after liver transplantation.

There is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время в мире накоплен большой опыт выполнения повторных трансплантаций печени (ПТП). Потребность в них будет неуклонно расти. ПТП имеют худшие непосредственные результаты, поэтому актуальными проблемами являются ранняя диагностика и своевременная коррекция возникающих дисфункций первичного трансплантата печени. ПТП удается выполнить у 10-20% пациентов с утратой функции органа [1]. В этих случаях выживаемость реципиентов по данным отечественных и зарубежных публикаций ниже, чем после первичной пересадки, и составляет около 60% в течение первого года [2]. Частота хирургических и инфекционных осложнений, показателей госпитальной летальности выше, чем после первичной ортотопической трансплантации печени (ОТП) [3].

Цель работы: представить результаты повторных трансплантаций печени.

Материалы и методы. Проанализирован опыт 268 ортотопических трансплантаций полноразмерной посмертной печени у 248 больных за период с июня 1998 по апрель 2022 гг., выполненных в нашем центре. Использовали аллографт от доноров с установленным диагнозом смерти мозга. Повторная трансплантация печени выполнена у 20 реципиентов (8,1%). Среди них число мужчин составило 10, женщин – 10, их возраст варьировал от 18 до 64 лет (медиана 44,4 года, IQR 36,75 – 51,1 года). Тяжесть состояния больных на момент проведения первичной ОТП оценивали по шкале MELD; медиана была 21 балл (IQR 19 – 24). Наблюдения до 2006 г оценивались ретроспективно. В качестве группы сравнения использованы данные 228 реципиентов, перенёсших только первичную ОТП и не потребовавших ретрансплантации. Возраст варьировал от 18 до 63 лет (медиана 46,9 года, IQR 38,9 – 54,2); тяжесть состояния по шкале MELD на момент вмешательства составляла 17 баллов (IQR 13,3 – 21,5). Повторная пересадка выполнялась в сроки от 1 сут до 139 мес (медиана 8,5 мес). Статистическая обработка проводилась с применением непараметрических методов: для проверки гипотезы и при малых выборках - χ2; при анализе качественных признаков – критерии Манна – Уитни и Фишера, при анализе большого числа переменных - факторный анализ. При определении времени до наступления события использовали метод Каплана-Мейера.

В абсолютном большинстве случаев показаниями к ПТП стали ранние тромбозы и поздние билиарные осложнения вследствие недостаточности артериального кровоснабжения со стороны трансплантата. Показания к проведению ПТП представлены в табл.1

Табл.1. Тяжесть состояния реципиентов, показания к повторной трансплантации печени и сроки её выполнения.

Table 1. Severity of recipients' condition, indications for repeated liver transplantation and terms of its performance

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №, пациент | Дата ПТП | MELD | Показания к ПТП | Сроки выполнения |
| 1. С. | 22.11.1999 | 24 | Ранняя дисфункция трансплантата | 21 сут |
| 2. М\*. | 13.10.2008 | 17 | Ишемическая холангиопатия | 6 мес |
| 3. И. | 14.01.2010 | 21 | Хроническое отторжение | 43 мес |
| 4. С.  | 06.10.2010 | 28 | Ишемическая холангиопатия | 5 мес |
| 5. К. | 26.05.2011 | 17 | Ранний тромбоз печёночной артерии (ТПА) | 2 мес |
| 6. А\*.  | 21.01.2013 | 19 | Ишемическая холангиопатия | 34 мес |
| 7. В\*. | 17.06.2015 | 20 | Ишемическая холангиопатия | 55 мес |
| 8. З. | 19.04.2018 | 15 | Ранний тромбоз ВВ. Холангиопатия | 139 мес |
| 9. К. | 10.05.2018 | 21 | Ранний ТПА | 1 мес |
| 10. С. | 22.06.2018 | 21 | Ранний ТПА | 2 мес |
| 11. М. | 24.01.2019 | 24 | Дисфункция трансплантата | 15 мес |
| 12. В. | 30.01.2019 | 14 | Ранний некроз внепечёночных желчных протоков | 3 мес |
| 13. Г. | 09.02.2019 | 20 | Ишемическая холангиопатия | 34 мес |
| 14. Ш.  | 24.01.2020 | 32 | Ранний некроз внепечёночных желчных протоков | 1,5 мес |
| 15. К. | 21.02.2020 | 26 | Ранняя дисфункция трансплантата | 8 сут |
| 16. К. | 27.03.2020 | 29 | Ишемическая холангиопатия | 120 мес |
| 17. Ш. | 13.04.2020 | 17 | Поздний ТПА | 11 мес |
| 18. О. | 22.07.2020 | 22 | Ишемическая холангиопатия | 38 мес |
| 19. М. | 17.11.2020 | 21 | Ишемическая холангиопатия | 65 мес |
| 20. П. | 13.04.2022 | 37 | ПНФТ | 1 сут |

Особое внимание уделяли исследованию микробной и грибковой флоры из дренажей, биологических жидкостей с определением вида возбудителя и чувствительности к препаратам. Исследование на бактериемию выполняли у всех пациентов до ПТП и при наличии признаков системной воспалительной реакции в послеоперационном периоде. При проведении микробиологических исследований у реципиентов (30%) определялась положительная гемокультура (табл. 2). До повторной пересадки в шести наблюдениях проведена антибактериальная и противогрибковая терапия, приведшая к элиминации возбудителей у 5 больных (25%).

Табл.2 Результаты посевов крови у пациентов, перенёсших повторную трансплантацию печени.

Table 2. Results of blood cultures in patients who underwent RLT.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| №, пациент | До ПТП  | После ПТП (в течение 4 нед) |
| 1. С. | Нет роста | Ps.aeruginosa |
| 2. М\*. | E.coli, Kl. ornithinolytica, Cand. albicans | E.coli |
| 7. В\*. | Enterococcus faecium, Cand. albicans | E. coli,Enterococcus faecium, Candida albicans, Candida lipolytica |
| 9. К. | Enterococcus faecium,E. coli | - |
| 10. С. | S.epidermidis |  |
| 11. М. | E. coli,Enterococcus faecalis | Klebsiella pneumonia, Candida albicans |
| 14. Ш.  | Klebsiella pneumoniae | Klebsiella pneumoniae, Candida albicans, Acinetobacter baumani |
| 16. К. | Нет роста | Klebsiella pneumoniae |

Особенности реконструктивного этапа ПТП. Основные этапы операции соответствовали таковым при выполнении первичной ортотопической трансплантации. Кавальная реконструкция по типу «piggyback» выполнялась в 11, по классической методике (с резекцией нижней полой вены) – в 5, кавастомии –в 4 случаях соответственно. Анастомоз воротной вены осуществлялся по типу конец-в-конец. Артериальная реконструкция происходила путём анастомозирования между площадками собственной печёночной и гастродуоденальной артериями донора и реципиента в большинстве операций (56,5%). Осуществлялся ультразвуковой допплерографический контроль, при необходимости проводилась коррекция кровотока путем лигирования селезёночной артерии. Следует отметить разницу в артериальной реконструкции –в 7 (35%) наблюдениях ПТП артериальный анастомоз трансплантата формировался от аорты с использованием кондуита.

Во время проведения ПТП в двух наблюдениях отмечались признаки неадекватного артериального кровоснабжения трансплантата. У реципиента № 7 после реваскуляризации отмечена низкая объёмная скорость артериального кровотока. По данным допплер-ультрасонографии она составляла 50 мл/мин**.** Перевязка селезёночной артерии, реконструкции анастомоза не привели к значимому увеличению объёмного кровотока, который вариировал от 55 до 60 мл/мин. В раннем послеоперационном периоде выполняли прямую ангиографию, выявившую несоответствие диаметров донорской и реципиентской артерий в зоне анастомоза. Было выполнено стентирование зоны анастомоза стентом Aneugraf (ITGI Мedical Ltd, Израиль) диаметром и длиной 3 и 27 мм соответственно. Однако, эндоваскулярные процедуры имели только кратковременное улучшение артериального кровоснабжения пересаженного органа. В другом случае (№ 10) после запуска аллографта в системный кровоток отмечена нестабильная гемодинамика на фоне диффузного неконтролируемого кровотечения и высоких доз вазопрессоров. Артериальное кровоснабжение донорского органа было недостаточное, повторные артериальные реконструкции не привели к его улучшению. Клинико-лабораторные признаки свидетельствовали о первичном нефункционировании трансплантата (ПНФТ) – отсутствие артериального кровотока в печени по данным интраоперационной допплер-флоуметрии, желчеотделения, уровни билирубина 194,7 мкмоль\л, активность АЛТ 1497 ЕД/л, АСТ 1929 ЕД/л, гипогликемия**.** Принято решение об удалении трансплантата с формированием портокавального анастомоза конец - в - бок и последующей ПТП при наличии донорского органа.

Билиарную реконструкцию с анастомозом конец-в-конец на Т-дренаже выполнили в 9 (45%) наблюдениях, на «потерянном» дренаже у 6 (30%), гепатикоэнтероанастомоз у 4 (20%) пациентов соответственно. В одном случае дренирование протоков не проводилось. После ПТП всем реципиентам продолжали иммуносупрессию по трехкомпонентной схеме: циклоспорин/такролимус, микофенолаты/азатиоприн, преднизолон.

Результаты. При анализе данных ПТП продолжительность этапов консервации была сопоставима с первичной трансплантацией. Достоверная разница получена только в продолжительности беспечёночного периода, объёме заместительной гемотрансфузии и длительности операции (табл.3). Сроки пребывания реципиентовв отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), госпитализации, тяжесть их состояния после первичной и повторной трансплантации представлена в табл. 4. Длительность консервации, продолжительность этапов трансплантации, объём заместительной гемотрансфузии, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии фиксировали у всех пациентов. Значения параметров консервации донорского органа и этапов операции у реципиентов, перенёсших ОТП (группа сравнения) и повторную пересадку, представлены в табл.3.

Табл.3 Медианы параметров консервации донорского органа и этапов операции при первичных и повторных трансплантациях.

Table 3. Median parameters of donor organ preservation and surgical stages in primary and repeated transplantations.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | ОТП (n-228) | ПТП (n-20) | ДИ – 95%, P |
| Холодовая ишемия, минIQR | 382,5306 - 485 | 365271 – 443 | P> 0,05 |
| Тепловая ишемия, минIQR | 4535 - 55 | 5536 - 60 | P> 0,05 |
| Беспечёночный период, минIQR | 7560 - 95 | 97,566 - 124 | P< 0,05 |
| Артериальная реваскуляризация, минIQR | 3525 - 50 | 4527,5 – 80 | P> 0,05 |
| Заместительная гемотрансфузия, млIQR | 1193615 - 2099 | 34051929 - 4566 | P**<** 0,05 |
| Продолжительность операции, минIQR | 445430 - 490 | 515505 - 545 | P< 0,05 |
| Исходный уровень гемоглобина, г/лIQR | 10194 - 106 | 9589 - 102 | P> 0,05 |

IQR – межквартильный интервал (25-75%)

Тяжесть общехирургических осложнений оценивали согласно классификации Clavien-Dindo, 2004 г [4].

Табл. 4. Сроки пребывания в ОРИТ, госпитализации (медианы) и тяжесть хирургических осложнений более II класса (по Clavien – Dindo) у пациентов после первичной и повторной пересадки.

Table 4. Time of ICU stay and severity of surgical complications in patients after primary and repeated transplantation.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | ОТП (n-228) | ПТП (n-20) | Р |
| Длительность пребывания в ОРИТ, сутIQR | 76,00-12,00 | 3220,50-47,50 | <0,001\* |
| Длительность госпитализации, сутIQR | 3024,00-38,50 | 3220,50-47,50 | 0,943\* |
| Частота хирургических осложнений (>II, CDC), абс/% | 59/25,9 | 13/65 | <0,001\*\* |
| Частота билиарных осложнений, абс/% | 44/19,3 | 8/40 | 0,0423\*\* |
| Госпитальная летальность, абс/% | 23/10,1 | 7/35 | 0,00476\*\* |

\* U-критерий Манна – Уитни, \*\*- точный критерий Фишера

Как следует из табл. 4, медиана пребывания в ОРИТ пациентов после ПТП составила 32 сут, после первичной трансплантации – 7 сут (достоверное отличие, Р <0,001); а

частота осложнений и госпитальная летальность после ПТП увеличилась (P <0,05).

Таким образом, различие выявлено в продолжительности беспечёночного периода, объёме заместительной гемотрансфузии и продолжительности операции, а также в частоте развития хирургических осложнений и послеоперационной летальности (P <0,05, табл. 3, 4).

В послеоперационном периоде ПТП у 13(65%) реципиентов развились осложнения различной тяжести, потребовавшие активной хирургической тактики. Среди этих больных в 6 случаях отмечено развитие сепсиса (Табл.5)

Табл. 5. Хирургические и инфекционные осложнения у реципиентов после повторной трансплантации печени.

Table 5. Surgical and infectious complications in RLT recipients.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| N | Осложнения | Исход |
| Хирургические | Инфекционные |
| 1. | Кровотечение из а.anonima -перевязка а.anonima, наложение аортокаротидного и аортоподключичного шунтов | Сепсис(Ps.aeruginosa) | Смерть через 7 мес вследствие хрониосепсиса |
| 2.  | Некроз желчных протоковДекабрь 2008 – октябрь 2010 – наружно-внутренние дренирования и стентирование желчных протоков | Сепсис (E.coli, Kl.ornithinolytica,Cand.albicans) | ПТП через 25 мес |
| 3.  | Стойкий плеврит, многократные плевральные пункции | - | Выписана через 32 сут |
| 4.  | Внутрибрюшное кровотечение.Релапаротомия, остановка кровотечения, ушивание дефекта после удаления Т-образного дренажа | - | Выписан через 50 сут  |
| 5.  | Гипокоагуляционное кровотечение – релапаротомия, остановка кровотечения  | - | Смерть на 5 сут от гипокоагуляцион-ного кровотечения |
| 6.  | Ишемическая холангиопатия, наружно-внутреннее холангиодренирование | - | ПТП через 14 мес |
| 7. | Недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата; абсцесс левой доли печени, вскрытие и дренирование | Сепсис(Enterococcus faecium, Cand. аlbicans) | ПТП через 13 сут |
| 8. | Не отмечены | - | Выписана на 25 сут |
| 9. | Очаговый некроз VIII сегмента печени, пункция и дренирование | - | Выписан на 39 сут |
| 10. | ПНФТ  | - | Смерть в1 сут от гипокоагуляцион-ного кровотечения |
| 11. | Не отмечены | Сепсис(Klebsiella pneumonia,Candida albicans)  | Смерть на 6 сут |
| 12. | - | - | Выписана на 24 сут |
| 13. | Флегмона передней брюшной стенки, релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, некрэктомия краев раны, установка VAC – системы, 3 плановых перевязки под наркозом | - | Выписан на 45 сут |
| 14. | Сухой некроз ногтевых фаланг правой кисти. Некрэктомия, ампутация II пальца.Спаечная кишечная непроходимость, релапаротомия, адгезиолизис.Интубация толстой и тонкой кишки, установка вакуум-аспирационной системы. Смена VAC – системы. | Сепсис(Klebsiella pneumoniae, Candida albicans, Acinetobacter baumani) | Выписана на 60 сут |
| 15. | Интраоперационная остановка кровообращения. | - | Интраоперационная смерть |
| 16. | Ранний тромбоз ТПА, левой ветви воротной вены. ДАГ. Релапаротомия, портотомия, тромбоэкстракция, реформирование артериального анастомоза, ушивание ревизионного дефекта воротной вены, перевязка селезеночной артерии, катетеризация пупочной вены. Повторный тромбоз ЛПА, ЛВВ. Прямой внутрипортальный, внутриартериальный тромболизис. Левосторонняя гемигепатэктомия. Аррозивное кровотечение из печеночной артерии. Релапаротомия, санация, ревизия брюшной полости, остановка кровотечения – ушивание аррозивного дефекта стенки печеночной артерии. Стентирование печеночной артерии. Подтекание желчи. Релапаротомия, ушивание бокового дефекта билиарного анастомоза на Т-образном дренаже.Рецидивное аррозивное кровотечение из печеночной артерии, репротезирование печеночной артерии аутовеной.Несостоятельность билиарного анастомоза. Выполнено формирование холангиостомы.Рецидивное аррозивное кровотечение из протеза печеночной артерии аутовеной, перевязка. | Сепсис (Klebsiella pneumoniae) | Смерть на 44 сут |
| 17. | Нагноение послеоперационной раны | - | Выписан на 59 сут |
| 18. | Гематома подпеченочного пространства, пункция и дренирование |  | Выписан на 32 сут |
| 19. | - | - | Выписана на 27 сут |
| 20. | Установка и смена VAC – системы (3).  | - | Смерть от ОНМК на 30 сут |

Заместительная почечная терапия проводилась у четырёх реципиентов (20%).

Среди значимых хирургических осложнений в послеоперационном периоде следует отметить внутрибрюшное кровотечение у реципиента № 4, источником которого были вены паранефральной клетчатки. После хирургической остановки кровотечения пациент выписан на 50 сутки от проведённой ПТП. У пациента № 9 развился очаговый некроз с абсцедированием, потребовавший пункции и дренирования. Срок госпитализации составил 32 дня. В наблюдении (№ 13) после ПТП отмечено развитие флегмоны передней брюшной стенки, выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, некрэктомия краев раны, установка VAC – системы. После трёх плановых перевязок для смены VAC-системы под наркозом рана была ушита, пациент выписан на 45 сут. В случае №14 причиной развития сухого некроза ногтевых фаланг правой кисти стало длительное введение высоких доз симпатомиметиков во время трансплантации и в раннем послеоперационном периоде. Выполнялась некрэктомия, ампутация II пальца правой кисти. В последующем проведение многократных релапаротомий со сменой вакуум-аспирационной системы, на фоне вялой перистальтики и персистирующей инфекции в брюшной полости развилась спаечная кишечная непроходимость, устранённая релапаротомией, адгезиолизисом, интубацией толстой и тонкой кишки. В наблюдении №17 отмечено нагноение послеоперационной раны, необходимости в установке VAC – системы не было. Пациент выписан на 59 сут. У больного №18 диагностирована обширная гематома подпечёночного пространства, устранённая путём пункции и дренирования. В настоящее время живы 9 (45%) из 20 пациентов, перенёсших ретрансплантацию. Сроки наблюдения составили от 7 до 140 мес. Функция трансплантата в настоящее время у большинства реципиентов расценивается как удовлетворительная.

Умерли 11 пациентов в сроки от 0 (интраоперационная смерть) до 127 мес. Внегоспитальная летальность отмечена у 4 реципиентов (20%).

У пациентки №1 после ПТП через 32 сут развилось кровотечение из брахиоцефальной артерии (БЦА) вследствие пролежня от длительно стоящей эндотрахеальной трубки. Потребовалась стернотомия, перевязка брахиоцефального ствола, наложение аортокаротидного и аортоподключичного шунтов. Тем не менее, постепенное нарастание инфекционных осложнений привело к сепсису и смерти через 179 сут.

У пациента (№ 5) причиной смерти стало аррозивное кровотечение из артериального анастомоза на фоне развившейся и некупируемой интраабдоминальной инфекции. В двух наблюдениях (№10 и №15) причиной смерти стали неконтролируемое гипокоагуляционное кровотечение после запуска аллографта в системный кровоток (1 сут) и интраоперационная остановка кровообращения соответственно (интраоперационная смерть).

Пациентка № 11 скончалась от сепсиса через 6 сут после ПТП.У пациента № 16 развился ТПА в 1-е сут. Выполнена реконструкция артериального анастомоза и тромбоэкстракция из воротной вены. В последующем на 14, 29 и 41 сут после ретрансплантации произошли 3 эпизода аррозивного кровотечения из печёночной артерии, что потребовало ушивания дефекта стенки артерии, стентирования и репротезирования аутовеной. Причиной смерти больного на 44 сут после ПТП стал сепсис. Пациентка №20 погибла от нарушения мозгового кровообращения через 1 мес после ПТП. В 7 наблюдениях после 20 ретрансплантаций зафиксирована госпитальная летальность, которая составила 35%. После 228 первичных ОТП (группа сравнения) этот показатель отмечен в 10,1% случаев (23 наблюдения). При анализе общей выживаемости между пациентами контрольной и сравнительной групп (без учёта пациентов, умерших в стационаре) получена достоверная разница. В группе сравнения показатели 1,5 и 10-летней выживаемости составили 92,3+1,9%; 84,3+2,6%; 77,7+3,3%; контрольной 78,9+9,3%; 53,6+12,5%; 40,2 +14.9% соответственно (plog-rank = 0,0005, рис.1).

Рис. 1 Общая выживаемость (1,5 и 10- летняя) реципиентов после трансплантации печени.

**Обсуждение.** Причинами ПТП в последнее десятилетие все реже становятся рецидивы вирусных гепатитов, поскольку достигнуты существенные успехи в лечении реинфекции хронического вирусного гепатита С пангенотипными препаратами прямого противовирусного действия. Гепатит В профилактируется вакцинацией, реинфекция успешно лечится современными аналогами нуклеозидов [5,6]. Современная поддерживающая иммуносупрессивная терапия позволяет избегать отторжения и рецидивов аутоиммунных заболеваний печени в большинстве случаев [7].

Тем не менее, прирост числа долго живущих реципиентов, требующих ретрансплантации, дефицит органов, пригодных для использования, «неидеальные» посмертные доноры, требуют пристального внимания к сохранению жизнеспособности трансплантата, поддержанию его адекватного кровоснабжения, и в основном, к артериальному его компоненту. Наиболее частой причиной, приводящей к необходимости проведения повторной пересадки, является недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата [8]. Острый тромбоз печёночной артерии, отсутствие возможности реваскуляризации в кратчайшие сроки приводит к некрозу органа с развитием печёночной недостаточности и сепсиса [9]. Хроническая ишемия трансплантата проявляется в формировании билиарных стриктур, утрате функции органа, требующей ПТП в отдалённые сроки [10]. Отсутствие первичной функции трансплантата диктует проведение ПТП в максимально короткие сроки [11].

В результате настоящего исследования нами установлено, что ПТП выполнена по показаниям 20 (8%) реципиентам в различные сроки после ОТП, что согласуется с данными из разных центров трансплантации [12-14]. Параметры консервации трансплантата были сопоставимы в обеих группах. Тяжесть состояния реципиентов по шкале MELD в контрольной и сравнительной группах на момент выполнения первичной ОТП отличалась, медиана составляла 21и 17 баллов соответственно. В этом случае при использовании параметрического t - критерия для парных выборок (распределение носило нормальный характер) получено значимое различие между двумя группами (средние значения 22,1+5,9 vs. 17,15+5,5; P <0,05). Общая выживаемость между пациентами контрольной и сравнительной групп достоверно различалась (p log-rank = 0,0005). Объяснением может являться разница в тяжести состояния больных перед выполнением ОТП.

При выполнении повторной пересадки печени частота осложнений и показатели госпитальной летальности были достоверно выше, чем после первичной ОТП. Объяснением этому может быть более тяжёлое состояния реципиентов перед ПТП и значительная интраоперационная кровопотеря [15]. Основная сложность заключалась в проведении гепатэктомии у пациентов с ранее перенесёнными операциями на верхних этажах брюшной полости. Степень выраженности рубцово-спаечного процесса определила длительность вмешательства и объём кровопотери. Сроки пребывания пациентов в ОРИТ (медиана) после повторной трансплантации значимо превышали таковые после первичных пересадок.

В наблюдении №7 не прибегали к варианту артериализации венозного кровотока, так как данная методика применима в случаях полного отсутствия артериального кровоснабжения трансплантата после сосудистой реконструкции. Решением этой проблемы мог стать вариант прямого анастомоза от аорты с использованием кондуита.

Показаниями к ПТП в большинстве случаев являлась недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата. В случаях тромбоза печёночной артерии проблемы в восстановлении адекватного артериального кровотока объяснялись технической невозможностью реваскуляризации путём открытой и эндоваскулярной коррекции, а выполнение ранней ретрансплантации - отсутствием донорского органа.

Следует отметить, что по результатам ПТП причиной фатальных исходов являлись инфекционные осложнения в 30% случаев (n - 6). На этапах лечения этих больных до повторной ретрансплантации отмечалось наличие резистентной билиарной флоры, требовавшей комбинированной антибактериальной терапии. Однако, по клинико-лабораторным данным проявления инфекционного процесса перед ПТП отсутствовали. Этот факт свидетельствует о необходимости более своевременного принятия решения о ПТП, т. е. до манифестации инфекционного процесса на этапе ведения пациента после первичной ОТП. В связи с этим улучшение результатов ПТП оправдано ранней постановкой реципиентов в лист ожидания повторной пересадки, её выполнением, минимизации кровопотери.

Выводы. Ретрансплантации печени сопровождаются значительными техническими трудностями и увеличением продолжительности операции, объёма заместительной гемотрансфузии и времени пребывания в ОРИТ, частоты осложнений в послеоперационном периоде. Госпитальная летальность после ПТП достоверно выше, чем после первичной пересадки. Среди причин смерти у этих больных инфекционные осложнения занимают значительный удельный вес. В их генезе преобладает ишемическое повреждение желчных протоков и паренхимы, вызванное недостаточным артериальным кровоснабжением трансплантата, с последующей манифестацией латентной билиарной флоры. Поэтому необходим тщательный ранний отбор реципиентов и своевременность показаний к ПТП. Тем не менее, при успешном выполнении ПТП сроки наблюдения реципиентов и функционирование трансплантата сопоставимы с таковыми после первичной пересадки.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES**

1. Zarrinpar A., Hong J.C.What is the prognosis after retransplantation of the liver? Adv. Surg. 2012;46: 87-100. doi: 10.1016/j.yasu.2012.03.005.

2. Rana A.,[Petrowsky](https://www.semanticscholar.org/author/H.-Petrowsky/6221786) H., [Kaplan](https://www.semanticscholar.org/author/B.-Kaplan/2214088) B., [Jie](https://www.semanticscholar.org/author/T.-Jie/40357377) T., [Porubsky](https://www.semanticscholar.org/author/M.-Porubsky/6900962) M., [Habib](https://www.semanticscholar.org/author/S.-Habib/35148071) S., [Rilo](https://www.semanticscholar.org/author/H.-Rilo/39423968) H., [Gruessner](https://www.semanticscholar.org/author/A.-Gruessner/5289159) A., [Gruessner](https://www.semanticscholar.org/author/R.-Gruessner/144590945) R. Early liver retransplantation in adults. Transpl. Int. 2014; 27(2):141-151. doi: 10.1111/tri.12201

3. Bellido C.B., Martínez J.M.A., [Gómez](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=G%C3%B3mez+LM&cauthor_id=20304211) L.M.M., [Artacho](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Artacho+GS&cauthor_id=20304211) G.S., [Diez-Canedo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Diez-Canedo+JS&cauthor_id=20304211) J.S., [Pulido](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Pulido+LB&cauthor_id=20304211) L.B., [Acevedo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Acevedo+JM&cauthor_id=20304211) J.M.P., [Bravo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bravo+MA&cauthor_id=20304211) M.A.G. Indications for and survival after liver retransplantation. Transplant. Proc. 2010; 42(2):637-40. doi: 10.1016

4. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann. Surg. 2004; 240(2):205 – 213.DOI: 10.1097/01

5. Цирульникова О. М., Умрик Д. В., Милосердов И. А., Егорова Е. Т., Латыпов Р. А.

Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита с 1-го генотипа после трансплантации. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(4):61-68. [DOI:](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-61-68)10.15825/1995-1191-2018-4-61-68

# Tsiroulnikova O.M., Umrik D.V., Miloserdov I.A., Egorova E.T., Latypov R.A.

# The efficacy and safety of antiviral drugs of direct action in liver recipients with recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 after transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.2018; 20 (4): 61-68. [DOI:](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-61-68)10.15825/1995-1191-2018-4-61-68

6. Сюткин В.Е., Бессонова Е.Н., Давыденко М.Н. Терапия возвратного гепатита С после трансплантации печени препаратами прямого противовирусного действия: опыт трёх российских центров. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(1): 4-14.

DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-1-4-14

Syutkin V.E., Bessonova E.N., Davydenko M.N. Therapy of recurrent hepatitis C after transplantation of the liver with direct acting anti-hepatitis C virus drugs: experience of three Russian centers. Epidemiology and Infectious Diseases. 2018; 23(1): 4-14.DOI:10.18821/1560-9529-2018-23-1-4-14

7. Montano-Loza A.J., Bhanji R.A., Wasilenko S., Mason A.L. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. Aliment.Pharmacol.Ther. 2017; 45(4):485-500. doi: 10.1111/apt.13894.

8.Новрузбеков М.С., Олисов О.Д. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени. Трансплантология. 2017;9 (1):35-50. DOI:10.23873/2074- 0506-2017-9-1-35-50

Novruzbekov M.S., Olisov O.D. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. Transplantologiya.2017; 9(1):35-50. DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-1-35-50

9. Collins K. M., Doyle M. B. M., Chapman W.C. Orthotopic liver transplantation. In book

Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 2 Volume Set (Sixth Edition)

2017, V. 2, P. 1801-1815. DOI:10.1016/B978-1-4377-1454-8.00098-9

10. Schielke A.,Scatton O., Boelle P-Y., Perdigao F., Bernard D., Soubrane O., Conti F. Ischemic-type biliary lesions: A leading indication of liver retransplantation with excellent results. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2019; 43(2):131-139. doi: 10.1016/j.clinre.2017.11.005.

11. Hartog H., Hann A., Perera M.T.P.R. Primary Nonfunction of the Liver Allograft. Transplantation. 2022; 106(1):117-128. doi: 10.1097/TP.0000000000003682

12. Takagi K., Domagala P., Porte R.J., Alwayn I., Metselaar H.J., van den Berg A.P., van Hoek B., Ijzermans J.N.M., Polak W.G. l. Liver retransplantation in adult recipients: analysis of a 38-year experience in the Netherlands. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2020; 27(1):26-33. doi: 10.1002/jhbp.701

13. Marudanayagam R.,Shanmugam V., Sandhu B., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer D., Buckels J., Bramhall S.R.. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. HPB (Oxford). 2010; 12(3):217-224. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00162.x

14. Lladó L., Lopez-Dominguez J., Ramos E., Cachero A., Mils K., Baliellas C., Busquets J., Fabregat J. Is Liver Retransplantation Justified in the Current Era? Cir. Esp. 2021; 99(5):339-345. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.06.023

15. Salimi J., Jafarian A., Fakhar N., Ramandi A., Behzadi M., Moeni A., Dashti H., Najafi A., Shariat M.R., Makarem J., Khamneh A.C. Study of re-transplantation and prognosis in liver transplant center in Iran. Gastroenterol.Hepatol.Bed.Bench. 2021, 14(3):237-242. PMID: 34221263; PMCID: PMC8245839

Участие авторов:

Боровик В.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, участие во всех этапах ОТП, ведение больных.

Тилеубергенов И.И. - сбор материала, выполнение всех этапов ОТП, ведение больных.

Руткин И.О. - сбор материала, участие во всех этапах ОТП, ведение больных.

Майстренко Д.Н. - участие во всех этапах ОТП, редактирование статьи в процессе написания.

Гранов Д.А. - концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Borovik V.V. -research concept and design, collection and processing of material, statistical data processing, text writing and participation in all stages OLT, case management.

Tileubergenov I.I. - collection of material, participation in all stages OLT, case management.

Rutkin I.O. - collection of material, participation in all stages OLT, case management.

Maystrenko D.N. - participation in all stages OLT, editing in the process of writing of article.

Granov D.A. - study concept and design, editing, approval of the final version of all parts of article.

Рис.1 Общая выживаемость (1,5 и 10- летняя) реципиентов после трансплантации печени.

Fig.1 Overall survival (1, 5 and 10-years) of recipients after liver transplantation.

****

ОТП (n – 228)

ПТП (n – 20)