

УДК: 616.36-089.843

ИСХОДНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС РЕЦИПИЕНТОВ ПРИ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ



Бабаджанов Азам Хасанович, Хайбуллина Зарина Руслановна, Махмудов Улугбек Марифджанович, Тургунбоев Элёржон Кучкор угли

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени акад. В.Вахидова», Республика Узбекистан, г. Ташкент

ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙИНГИ ДАВРДА ТРОМБОГЕМОМОРРАГИК АСОРАТЛАР ХАВФ ОМИЛИ СИФАТИДА ҚАРИНДОШЛАР ОРАСИДА ЖИГАР ЁНГ БЎЛАГИНИ КЎЧИРИБ ЎТКАЗИШДА РЕЦИПИЕНТЛАРНИНГ ДАСТЛАБКИ МЕТАБОЛИК ҲОЛАТИ

Бабаджанов Азам Хасанович, Хайбуллина Зарина Руслановна, Махмудов Улугбек Марифджанович, Тургунбоев Элёржон Кўчкор ўғли

“Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургик илмий-амалий тиббиёт муассасаси”, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE INITIAL METABOLIC STATUS OF RECIPIENTS WITH RELATED TRANSPLANTATION OF THE RIGHT LOBE OF THE LIVER AS A RISK FACTOR FOR THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Babadjanov Azam Khasanovich, Khaybullina Zarina Ruslanovna, Makhmudov Ulugbek Marifdjanovich, Turgunbaev Elerjon Kuchkor ugli

«Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after Academician V. Vakhidov», Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: rscs@info.uz

Резюме. Ишнинг мақсади: қариндошлар орасида жигар ёнги бўлагини кўчириб ўтказишда реципиентларда қон ивиши тизими бузилиши билан боғлиқ хавф омилларини ўрганиши. Материаллар ва усуллар: 2022-йил августидан 2023-йил апрелигача 20 та қариндошлар орасида жигар ёнги бўлагини кўчириб ўтказиши амалга оширилди. Жигарнинг диффуз касаллиги бўлган 17 та реципиент ва 17 та соғлом қариндош донорларда қон ивиши тизимининг омиллари ва асосий метаболлик панел параметрлари таҳлил қилинди. Натижалар: жигарнинг ёнги бўлаги реципиентлари дастлабки ҳолатида гемостаз тизимининг мувозанатсизлиги, коагуляция омилларининг етишмаслиги ва фибринолитик фаолликнинг пасайиши билан табиий плазма антикоагулянтларининг етишмаслиги натижасида тромбозга асоратлар ривожланиши мойиллигига эга. Виллебрант омилнинг миқдори ва фаоллигининг уч баравар кўпайиши, жигар трансплантациясида гепатэктомия пайтида тўқималарнинг кенг қўламли шикастланишида коллагеннинг ажрალიши, тромботитлар фаоллашуви, тўқима тромбопластинининг чиқарилишида, ҳамда қон томир ва биллар анастомозларнинг қўлланилиши натижасида диссеминирланганган томир ичи қон ивиши (ДВС) ва тромботик асоратлар хавфини кўрсатади. Хулоса: Реципиентларнинг бошланғич ҳолатида Д-димернинг юқори даражасида Виллебрант омил ва унинг фаоллигининг ошиши, айниқса, қон ивиши тизимининг потенциал триггерлари – яллигланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши фонида қон томир ўзанида протромботик йўналишни кўрсатади.

Калим сўзлар: жигар циррози, қариндошлар орасида жигар кўчириб ўтказиши, гемостаз тизими омиллари.

Abstract. Objective: To study the risk factors associated with hemostasis disorders in recipients of related transplantation of the right lobe of the liver. Materials and methods: From August 2022 to April 2023, 20 related transplants of the right lobe of the liver were performed. The parameters of the basic metabolic panel, factors of the hemostasis system in 17 recipients with diffuse liver disease and 17 healthy related donors were analyzed. Results: Recipients of the right lobe of the liver in the initial status have objective prerequisites for thrombohemorrhagic complications as a result of an imbalance of the hemostasis system, a deficiency of coagulation factors and a deficiency of natural plasma anticoagulants with a decrease in fibrinolytic activity. A threefold increase in the Willebrant factor (Ag and Act) indicates the risk of DIC

and thrombotic complications in the case of collagen exposure, platelet activation and tissue thromboplastin release in massive tissue trauma during hepatectomy and the imposition of vascular and biliary anastomoses during liver transplantation. Conclusion: An increase in the Willebrant factor and its activity with a high level of D-dimer in the initial status in recipients indicate a prothrombotic orientation in the vascular bed, especially against the background of an increase in potential triggers of the hemostasis system – proinflammatory cytokines.

Keywords: liver cirrhosis, related liver transplantation, factors of the hemostasis system.

Актуальность проблемы. Каждый потенциальный реципиент после родственной трансплантации правой доли печени (РТПДП) в послеоперационном периоде имеет как минимум одно осложнение [9].

Условно выделяют 4 группы осложнений: связанные с тяжелым состоянием реципиента перед операцией, качеством трансплантата, хирургическими аспектами, иммуносупрессивной терапией [1,4,16]. Структура ранних посттрансплантационных осложнений представлена 3 типами: хирургическими (сосудистыми – 8-22%; билиарными – 4-39%; неспецифическими – 10-21%), соматическими (в том числе инфекционными – 15-72%, ранней дисфункцией трансплантата – 8-44%, первично-нефункционирующим трансплантатом – 1-6%, острым почечным повреждением – 3-24%), иммунологическими (сверхострое, острое гуморальное и клеточное отторжение – 10-30%) [5,9].

По данным UNOS на основании анализа 2370 случаев повреждений графта печени в 16,7% осложнение было связано с посттрансплантационными сосудистым поражением [20]. Из сосудистых осложнений наиболее часто развиваются артериальные (11,1%), реже – венозные (5,8%) [5]. При этом тромбогеморрагические осложнения выходят на первый план в периоперативном периоде, а в поздние сроки развиваются инфекционные, билиарные и метаболические осложнения [7,11].

Тромботические осложнения развиваются реже, чем геморрагические, поэтому важно уделять внимание устранению метаболических и хирургических факторов, приводящих к кровотечению, стремиться к минимизации кровопотери [1,14]. Глубокое понимание патофизиологических сдвигов в организме реципиентов в периоперационном периоде позволит прогнозировать ряд осложнений, в первую очередь, связанных с разбалансировкой системы гемостаза. Ограниченное число исследований, посвящённых изучению факторов риска, ассоциированных с нарушениями гемостаза при РТПДП, определяет необходимость проведения настоящей работы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 17 реципиентов правой доли печени от живого родственного донора, а также их 17 родственных доноров, получавших лечение в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» в период с августа 2022 по апрель 2023 гг. Эта группа реци-

пиентов была отобрана на втором этапе овладения методикой РТПДП в нашем Центре, т.е. после проведения 20 трансплантаций печени и накопления определённого опыта. Первая РТПДП в нашей стране выполнена 12 февраля 2018 года и на сегодняшний день Центр обладает опытом выполнения 49 трансплантаций правой доли печени от живого родственного донора.

Всем пациентам (17 реципиентов и их 17 здоровых родственных доноров) проводилось определение параметров базовой метаболической панели, печеночного профиля, лактата на полностью автоматическом биохимическом анализаторе VITROS-350 (USA). Исследование факторов системы гемостаза проводили на автоматическом коагулометре ACL-TOP (USA) стандартными наборами: определяли активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый комплекс, включающий протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин-III (АТ-III), плазминоген, Д-димер (высокочувствительный иммунотурбидиметрическим методом), фактор Виллебранда (fWAg), активность фактора Виллебранда (fWAct), гомоцистеин, естественные антикоагулянты плазмы - протеин С и протеин S. Общий клинический анализ крови проводили на геманализаторе 5 diff BC-5300 (Mindray, China). Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), липопротеин-ассоциированное фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) проводили на ИФЛА анализаторе Fineware III plus Wondfo (China) стандартными наборами этого же производителя.

Полученные результаты. Среди реципиентов преобладали лица молодого возраста, в соотношении мужчины/женщины (м/ж) = 1,4:1. Распределение больных в зависимости от этиологии хронического заболевания печени (ХЗП) показало преобладание цирроза печени (ЦП) вследствие хронического вирусного гепатита В и Д (ХГВиД) - в 82% случаев, значительно реже – вследствие хронического гепатита С (ХГС) – в 18% случаев, а ЦП алкогольного генеза и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в нашей работе не встречалось. По оценке индекса массы тела (ИМТ) лиц с избыточной массой тела было 35,5%, с нормальным ИМТ - 52,9%, из них асцит имел место в 46 % случаев.

Таблица 1. Общая характеристика реципиентов доли печени

Признак	Значение
Пол:	
М	10 (58,8%)
Ж	7(41,2%)
Возраст, лет	
ИМТ, кг/м ² (Mean,95%ДИ)	38,8(32,4-45,3)
Менее 18,5 кг/м ²	2(11,8%)
18,6-24,9кг/м ²	9(52,9%)
25-30кг/м ²	6(35,3%)
Этиология ХЗП:	
Алкогольный ЦП	0
ХГВ, ХГВ+Д	14 (82%)
ХГС	3 (18%)
ГЦК	0
Аутоиммунное заболевание	0
Метаболическое заболевание	0
MELD (Mean,95%ДИ)	
<10	1
10-19	13
>20	3
Child-Pugh:	
С	9 (52,9%)
В	8 (47,1%)

По данным литературы, имеется связь между ИМТ реципиента и исходом ТП: снижение ИМТ менее 18 кг/м² является фактором риска неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде [12].

В зависимости от тяжести ХЗП по шкале MELD (Model of End-Stage Liver Disease) преобладали пациенты с баллами 10-19 в 76,5% случаев и классом по Child-Pugh В и С в 52,9% и 47,1% случаев соответственно (табл.1). В модели MELD учтены следующие параметры: общий билирубин, альбумин, возраст пациента, ПВ, выраженность отека синдрома [4]. При этом ряд авторов рекомендуют также включить в нее параметры натрия и альбумина, возраста донора, наличия и тяжести асцита, градиента давления в печеночной вене для повышения прогностической значимости модели MELD. В нашей работе использован классический MELD, а его среднее значение составило 13,8 (95% ДИ=11,6-15,9).

По данным K.Vambha, увеличение MELD >26 и ИМТ <18,5 кг/м² повышает риск смерти HR=1,7 и риск потери трансплантата до HR=1,45 у лиц в возрасте 55 (49-60) лет [12].

При анализе гемограммы у доноров патологии не выявлено, тогда как у реципиентов правой доли печени исходно в общем анализе крови отмечалась анемия I степени, гипохромная, нормоцитарная при уровне Hb 104 г/л (95% ДИ: 93,7-114,3) против 139,9 (95% ДИ: 129-150) г/л у доноров. Содержание общих лейкоцитов WBC (10⁹/л) также было снижено у реципиентов в 1,8 раза - до

3,2 (95%ДИ: 2,5-4,1) против 5,9 (95%ДИ: 4,99-6,83) у доноров, при этом отмечалась абсолютная и относительная лимфопения, т.к. содержание общих лимфоцитов Lymph (10⁹/л) у реципиентов было 0,92 (95% ДИ: 0,54-1,57) при 2,15 (95% ДИ: 1,66-2,77) у доноров, что ниже в 2,3 раза (p<0,05), а Lymph,% был снижен в 1,4 раза и составил 25,6 (95% ДИ: 19,4-31,9) при 34,8 (95% ДИ: 30,7-39,1) у доноров. Исходная лейкопения и лимфопения, особенно при введении иммуносупрессантов после РТПДП, создает высокий риск инфекционных осложнений.

Изучение исходного метаболического профиля в нашем исследовании показало наличие у реципиентов характерных для хронического заболевания печени изменений: диспротеинемии за счет гипоальбуминемии на фоне гиперглобулинемии при уровне общего белка (ОБ) в пределах референс-интервала. У реципиентов были умеренно выраженные признаки синдрома холестаза (увеличение общего билирубина за счет прямого билирубина), легкая степень цитолиза гепатоцитов, проявившаяся гиперферментемией аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также гипохолестеринемии и гипергликемия вследствие снижения обмена гликогена и липопротеинов в печени. Так, у реципиентов относительно здоровых доноров правой доли печени имело место статистически значимое повышение уровня глюкозы в 1,3 раза (p<0,05), гипоальбуминемии до 30,9 г/л (95% ДИ: 25,5-36,3)

на фоне нормопроteinемии при уровне общего белка 70,2 г/л (95% ДИ: 65,3-74,9); гипербилирубинемия (повышение в 3,8 раза ($p < 0,05$) при увеличении прямого билирубина в 14,2 раза, $p < 0,05$), гиперферментемия АЛТ и АСТ (повышение в 2,3 и 2,9 раза соответственно, $p < 0,05$). Маркер холестаза щелочная фосфатаза (ЩФ), в частности, ее общая фракция была повышена в 1,6 раза ($p < 0,05$), маркер активации и повреждения микросом печени гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) была увеличена в 2,1 раза ($p < 0,05$), отмечалось снижение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) было в 2,5 раза ($p < 0,05$), снижение уровня общего холестерина - в 1,3 раза ($p < 0,05$), лактата – в 3,1 раза ($p < 0,05$) (табл.2), что обусловлено нарушением синтетической функции печени, в том числе биосинтеза холестерина, липопротеинов и низким уровнем глюконеогенеза в печени.

Исследование системы гемостаза нами проведено комплексно: определены показатели сосудисто-тромбоцитарного (тромбоциты - Plt) и коагуляционного гемостаза (АЧТВ, ТВ, протромбиновый комплекс), параметры фибринолитической системы (плазминоген), антикоагулянты (антитромбин–III, протеин С и S), а также маркеры активации и повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, гомоцистеин), маркер активации тромбообразования и деградации фибрина – Д-димер.

Наши наблюдения показали, что в исходном статусе у реципиентов печени имелся дефицит как факторов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, так и факторов фибринолиза, а также и естественных антикоагулянтов плазмы (табл.3).

Число тромбоцитов (Plt), как маркера сосудисто-тромбоцитарного звена системы свертывания крови и главного источника тромбоцитарного тромбопластина (3ф) было снижено в 2,97 раза ($p < 0,05$).

Нарушение белоксинтетической функции печени и дефицит жирорастворимых витаминов (А,К,Е,Д) вследствие нарушения их всасывания с участием желчных кислот обусловило снижение всех витамин-К-зависимых факторов в печени: и прокоагулянтов II,УII,IX,X, и естественных антикоагулянтов плазмы – протеинов С, S, а также антитромбина III. Одновременное и синхронное снижение про- и антикоагулянтов привело к балансу при пониженных концентрациях, что и обусловило сохранение параметра АЧТВ на уровне референс-интервала. При этом синтез протромбина (II фактор), оцениваемый по уровню ПВ, ПТИ, МНО, был снижен в 1,4-1,5 раза, т.к. имело место удлинение ПВ в 1,4 раза, увеличение МНО до 1,52 (95%ДИ: 1,36-1,68).

Таблица 2. Метаболический статус реципиентов и доноров доли печени

Параметр	Ед. измерения	Референс-интервал	Здоровые доноры печени Mean,95%ДИ)	Реципиенты печени с ТСБП (Mean,95%ДИ)
Глюкоза	Ммоль/л	3,3-6,0	4,9(4,6-5,3)	6,5(4,9-8,1)*
ОБ	г/л	64-83	77,3(73,0-81,9)	70,2(65,3-74,9)
Альбумин	г/л	32-52	44,5(39,0-49,3)	30,9(25,5-36,3)*
Мочевина	Ммоль/л	2,1-7,1	5,15(4,8-6,2)	6,6(4,9-8,3)
Креатинин	Мкмоль/л	70-110 м, 55-95ж	59,9(52,9-66,8)	60,1(49,2-70,3)
Натрий	Ммоль/л	136-145	137,1 (134,4-139,7)	136,5 (134,5-138,5)
Калий	Ммоль/л	3,5-5,1	4,4 (4,2-4,7)	4,1(3,7-4,3)
Билирубин общий	Мкмоль/л	1,7-17,5	13,3(7,9-18,7)	49,9(24,3-75,6)*
Билирубин прямой	Мкмоль/л		0,6(0,3-1,59)	8,5(2,2-19,3)*
АЛТ	Е/л	15-45	25,8(18,9-34,9)	60,1(35,9-84,1)*
АСТ	Е/л	11-66	27,7(24,1-31,9)	80,2(40,6-119,8)*
ЩФ	Е/л	38-126	63,6(38,8-104,3)	102,8(80,4-125,3)*
ГГТ	Е/л	12-73	25,1(12,5-50,5)	50,3(34,9-65,7)*
АХЭ	Е/л	4650-12220	5798 (3489-9636)	2322(454-5099)*
Амилаза	Е/л	30-110	80,1(69,9-90,4)	67,7(55,5-79,8)
Общий холестерин	Ммоль/л	3,0-5,2	3,9(3,3-4,9)	3,0(2,5-3,5)*
Триглицериды	Ммоль/л	0,45-1,7	0,8(0,6-1,2)	1,1(0,8-1,4)
лактат	Ммоль/л	1,3-3,3	1,8(1,5-1,9)	0,5(0,3-0,8)*

Примечание: *-статистически значимо относительно здоровых доноров при $p < 0,05$

Таблица 3. Маркеры системы гемостаза у реципиентов и доноров доли печени

Параметр	Ед. измерения	Референс интервал	Здоровые доноры печени (Mean, 95%ДИ)	Реципиенты печени с ТСБП (Mean, 95%ДИ)
PLT	10 ⁹ /л	150-420	228 (184,8-271,6)	76,4 (53,6-99,3)*
АЧТВ	с	24-43	35,5 (31,1-40,3)	36,8(31,0-42,6)
ПВ	с	12-16	12,8 (11,7-14,1)	17,5(15,3-19,6)*
ПТИ	%	80-140	88,3(78,4-98,3)	58,4(47,1-69,7)*
МНО	Е	0,7-1,3	1,10(1,01-1,21)	1,52(1,36-1,68)*
ТВ	с	14-17	15,7(13,8-17,5)	19,5(17,3-21,7)*
Фибриноген	Мг/дл	276-471	326,5(290,9-362,1)	285,7(179,5-391,9)
Антитромбин-III	%	83-128	100,3(94,2-106,3)	39,7(15,3-64,1)*
Плазминоген	%	80-132	76,2(69,7-102,6)	52,4(15,4-89,3)*
Протеин С	%	70-140	84,6(76,0-123)	43,2(23,8-87,6)*
Протеин S	%	54,7-146	84,4(67,5-123)	94,1(15,7-203)

Примечание: *-статистически значимо относительно здоровых доноров при $p < 0,05$

Снижение естественных антикоагулянтов плазмы – антитромбина III было в 2,6 раза ($p < 0,05$), витамин-К зависимого протеина С - в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно здоровых доноров, а уровень протеина S при этом не был снижен и находился в пределах референс интервала. Отметим, что наблюдаемый нами дефицит протеина С приведёт к нарушению инактивации Y, YII факторов, даже при нормальном содержании протеина S, что создаёт риск тромбоза и ДВС, а увеличение МНО создаёт предпосылки для состояния гипокоагуляции, повышая риски кровотечения у реципиентов правой доли печени. Снижение фибриногена было недостоверным, что, вероятно, обусловлено интерференцией вследствие воспалительной стимуляции синтеза этого белка острой фазы на фоне истощения синтетической функции печени, хотя время превращения фибриногена в фибрин – тромбиновое время (ТВ), было удлинено в 1,25 раза ($p < 0,05$) относительно здоровых доноров, что также указывает на высокую вероятность гипокоагуляции у реципиентов правой доли печени, что опасно пролонгированием интраоперационного кровотечения и развития ДВС.

Фибринолитическая система у реципиентов правой доли печени характеризовалась дефицитом плазминогена (ниже нижнего предела референс интервала) при его снижении в 1,5 раза относительно здоровых доноров ($p < 0,05$).

Обсуждая полученные нами результаты снижения протеина С на фоне дефицита плазминогена (предшественника фибринолизина), подчеркнём, что это представляет риск гиперкоагуляции в связи со снижением естественной антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы. В условиях организма активный тромбин не только катализирует превращение фибриногена в фибрин, но и активирует механизм противосвёртывания: тромбин взаимодействует с тром-

бомодулином, кальцием, протромбином, далее этот комплекс активирует протеин С, а он взаимодействует с кофактором S и ионами кальция, а комплекс, состоящий из протеина С, S, кальция разрушает активный Y и YII факторы, таким образом тормозя коагуляционный гемостаз как по внутреннему, так и по внешнему пути [6,10,18].

Таким образом, нами выявлен дисбаланс в системе гемостаза. Это создаёт также и предпосылки для сложностей лечения гепарином и титрования его дозы. Терапия гепарином у этих пациентов может оказаться не эффективной, т.к. нельзя недооценивать тот факт, что гепарин в отсутствие своего кофактора антитромбина-III не сможет выполнить свою функцию по инактивации факторов коагуляционного гемостаза.

Как известно, антитромбин-III является кофактором гепарина, без которого гепарин не активен. АТ-III представляет собой катион, который обладает электростатическим сродством к гепарину, несущему отрицательный заряд, за счет чего и происходит их взаимодействие. Только комплекс гепарин-антитромбин обладает активностью, и, после конформационных изменений молекулы, приобретая активный центр, связывается с IXa, Xa, XIa, XIIa, инактивируя их [6,17]. Важно, что активный комплекс антитромбин-гепарин способен связываться со всеми сериновыми протеазами (большинство факторов свёртывания), следствием чего является блокировка коагуляционного гемостаза, маркером чего является удлинение АЧТВ.

Таким образом, у реципиентов правой доли печени в исходном статусе имеются объективные предпосылки для тромбогеморрагических осложнений в следствие расбалансировки системы гемостаза, дефицита факторов коагуляции и дефицита естественных антикоагулянтов плазмы при снижении фибринолитической активности.

Таблица 4. Факторы, выделяемые эндотелием и значимые для тромботических осложнений

Параметр	Ед. измерения	Референс-интервал	Здоровые доноры печени Mean,95%ДИ)	Реципиенты печени с ТСБП (Mean,95%ДИ)
Фактор Виллебранда (Ag)	%	0(I) – 66,1-176,3 A(II), B(III) AB(IV) – 42-140,8	98,5(88,1-110,1)	310(134-432)*
Фактор Виллебранда (act)	%	0(I) – 48,2-201,9 A(II), B(III) AB(IV) – 60,8-239,8	97,3(91,4-103,3)	287,5(43,9-566)*
Гомоцистеин	Ммоль/л	4,1-11,1	6,96(5,9-8,0)	7,9(4,5-9,7)
Д-димер	Нг/мл	0-500	125,6(34,6-453)	2706(1139-4272)*

Примечание: *-статистически значимо относительно здоровых доноров при $p < 0,05$

Отдельного внимания, на наш взгляд, заслуживает обсуждение роли фактора Виллебранда у реципиентов печени. Мы изучили количественно (Ag) и активность фактора Виллебранда (Act) у реципиентов доли печени в сравнении с их донорами и выявили статистически значимое повышение относительно доноров для обоих показателей: фактор Виллебранда (Ag), а также его активность (Act) были повышены в 3,14 и 2,95 раза соответственно ($p < 0,05$) относительно здоровых доноров (табл.4). Это указывает на исходно высокую активность эндотелия с повышенной продукцией ФВ и его превращением в активную форму, т.к. ФВ Act была также увеличена. Неожиданной находкой был низкий уровень гомоцистеина у реципиентов печени. Учитывая, что референс-интервал для значений ФВ зависит от группы крови, отметим, что лиц с 0(I) группой крови в нашем исследовании было 2 (11,8%) среди доноров 1 (5,9%) среди реципиентов.

Повышение ФВ Ag и ФВ Act указывает на предсуществующую активацию эндотелия на фоне снижения гомоцистеина, что отчасти снижает риск повреждения сосудов. Снижение гомоцистеина у реципиентов может быть обусловлено дефицитом незаменимых аминокислот, в частности серосодержащего метионина, а также и снижением активности ферментов гепатоцитов, обеспечивающих промежуточный обмен аминокислот.

Известно, что фактор Виллебранда ФВ синтезируется в виде неактивного предшественника и под действием протеазы из группы металлопротеиназ ADAMTS13 распадается на мелкие и крупные мультимеры величиной от 0,5 до 20 млн Да [3]. ФВ имеет период полужизни до 18 часов, утилизируется макрофагами через рецептор SR-A1 путем эндоцитоза и отражает динамику изменения состояния эндотелия - его активации, либо повреждения. Патологическая активация, приводящая к медленному, но длительному повыше-

нию ФВ, отмечается при остром коронарном синдроме, циррозе печени, в послеоперационном периоде, онкологических заболеваниях, сахарном диабете, гемолитической анемии [2]. Активность ФВ возрастает при высоких скоростях сдвига в сосудистом русле – т.е. в артериях при усилении кровотока и является предиктором неблагоприятных сердечных событий [2]. Образование ФВ в сосудах разных областей существенно различается: в легких, сердце, скелетных мышцах выявлен высокий уровень м-РНК ФВ, а в почках и печени – низкий. При дефиците протеазы ADAMTS13 происходит накопление высокомолекулярных мультимеров ФВ и возрастает риск тромбозов [2]. Наши результаты показали трехкратное увеличение как ФВ Ag, так и ФВ Act, что указывает на риск ДВС и тромботических осложнений в случае обнажения коллагена, активации тромбоцитов и выброса тканевого тромбопластина при массивной травме тканей во время гепатэктомии и наложения сосудистых и билиарных анастомозов при пересадке печени.

Уровень Д-димера у реципиентов в нашем исследовании был повышен до 2706 (95%ДИ: 1139-4247). Из-за низкой специфичности теста на Д-димер (46-61%) его повышение трудно связать только венозными тромботическими осложнениями (ВТО), т.к. этот параметр увеличивается при травме, инфекции, интоксикации, ДВС, хронической сердечной недостаточности, при хронической болезни почек, циррозе печени, сепсисе и др. [8] Несмотря на то, что Д-димер обладает низкой специфичностью в прогнозе ВТО, он имеет высокую чувствительность при этих осложнениях, а его повышение относит пациента в группу риска и требует проведения медикаментозной профилактики.

Также нами обнаружено, что у реципиентов имеется дополнительный компрометированный провоспалительный фон и созданы все условия для усиления мембранодеструктивных процессов.

Таблица 5. Маркеры воспаления у реципиентов и доноров доли печени

Параметр	Ед. измерения	Референс-интервал	Здоровые доноры печени Mean,95%ДИ)	Реципиенты печени с ТСБП (Mean,95%ДИ)
ЛП-ФЛА2	Нг/мл	<225	129,6 (83,6-200,8)	103,7(67,7-139,79)
ИЛ-6	Пг/мл	0-6	4,88 (3,62-5,36)	20,4(12,6-28,2)*
СРБ	Мг/л	0-5	2,75 (0,3-5,78)	21,4(15,1-27,8)*
ПКТ	Нг/мл	0-0,1	0,01 (0,003-0,02)	0,06(0,04-0,08)*

Примечание: *-статистически значимо относительно здоровых доноров при $p < 0,05$

Подтверждением этому является высокий уровень ИЛ-6 (повышен в 4,2 раза) и СРБ (увеличение в 7,8 раза относительно уровня у доноров) (табл.5). Ситуация усугубляется тем, что у пациентов с терминальной стадией заболевания печени снижено образование антитромбопластинов – серпинов, которые ингибируют Па,УПа,IXa, Ха; источником серпинов является в основном печень и в меньшей степени – эндотелий сосудов [6].

Протекторными факторами от тромботических осложнений и гиперкоагуляционных сдвигов гемостаза у реципиентов печени является низкая/нормальная активность ЛП-ФЛА2 и низкое содержание гомоцистеина. Известно, что гипергомоцистеинемия развивается при дефиците цистатионин –бета-синтазы, нарушении метаболизма фолиевой кислоты, В6, В12, дефиците МТГФК-ДГ и является фактором риска артериальных тромбозов [6,17]. Известно также, что активация ЛП-ФЛА2, способствует синтезу лизофосфалипидов с последующим лавинообразным синтезом активных форм кислорода (АФК) и деградацией структур мембран [8], что обуславливает выход как кровяного (3ф), так и тканевого тромбопластина (Ша) – главной платформы, на которой протекают все реакции свёртывания и фибринолиза. Так, согласно современным представлениям о гемостазе, все реакции протекают не в жидкой фазе, а на поверхности фосфолипидов – т.е. с участием тромбоцитарного и тканевого тромбопластина [6].

Таким образом, повышение ФВ и его активности при высоком уровне Д-димера в исходном статусе у реципиентов печени указывают на протромботическую направленность в сосудистом русле, особенно на фоне повышения потенциальных триггеров системы гемостаза – провоспалительных цитокинов. В тоже время, снижение активности липопротеин ассоциированной фосфолипазы А2 и фоне низкого уровня гомоцистеина, обусловленных снижением обменных и синтетических функций при терминальной стадии болезни печени, может отчасти обеспечить протекцию от артериальных тромбозов и избыточной липопероксидации, что требует дальнейших исследований.

Выводы. 1. Реципиенты правой доли печени имеют терминальную стадию заболевания печени с баллом по шкале MELD 10-19 в 76,5% слу-

чаев и классом по Child-Pugh В и С в 52,9% и 47,1% случаев соответственно, при этом лиц с ИМТ менее 18 кг/м² - 11,8%. 2. Гемограмма у реципиентов правой доли печени характеризовалась наличием гипохромной, нормоцитарной анемии 1 степени, лейкопении до $3,2 \cdot 10^9$ /л (95%ДИ: 2,5-4,1), со снижением общих лимфоцитов в 2,3 и 1,4 раза для абсолютного и % содержания Lymph относительно здоровых доноров, а также тромбоцитопении до $76,4 \cdot 10^9$ /л (95%ДИ: 53,6-99,3). 3. Метаболическая панель у реципиентов правой доли печени выявила наличие характерных для хронического заболевания печени изменений: диспротеинемии с гипоальбуминемией, проявлений синдрома холестаза и цитолиза, а также гипохолестеринемии и гипергликемии на фоне понижения лактата вследствие снижения обмена гликогена, снижения глюконеогенеза и синтетической функции печени. 4. Оценка скрининговых тестов системы гемостаза показала, что АЧТВ было в пределах референс-интервала при достоверном удлинении ТВ в 1,25 раза, ПВ - в 1,4 раза относительно показателя здоровых доноров, увеличении МНО до 1,52 (95%ДИ: 1,36-1,68), что создаёт предпосылки для состояния гипокоагуляции. 5. Оценка естественных антикоагулянтов плазмы выявила резкое снижение антитромбина III в 2,6 раза ($p < 0,05$), и витамин-К зависимого протеина С в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно здоровых доноров, что увеличивает риск неэффективности гепаринотерапии и тромбообразования. 6. Комплексная оценка системы гемостаза показала, что у реципиентов правой доли печени в исходном статусе имеется дефицит факторов коагуляции и дефицит естественных антикоагулянтов плазмы на фоне увеличения содержания и активности фактора Виллебранда в 3,14 и 2,95 раза, повышения ИЛ-6 в 4,2 раза, что указывает на высокий риск тромбогеморрагических осложнений вследствие расбалансировки системы гемостаза.

Литература:

1. Венцловайте Н.Д., Н.А.Ефремова, Л.Г.Горячева, О.А.Герасимова. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения // Детские инфекции. 2020; 19(2):52-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.

2. Григорьева К.Н. и др. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике //Акушерство, Гинекология и Репродукция. - 2022;16(5):588–599.
3. Колосков А.В. и др. Изменения активности металлопротеазы ADAMTS13 и антигена фактора фон Виллебранда у больных острым коронарным синдромом // Гематология и трансфузиология.- 2022; 67(2): 160–170.
4. Мойсюк Я.Г., Малиновская Ю.О., Богомолов П.О. Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы // Вестник Медси.- 2017.- № 29.
5. Руммо О.О. Коррекция ранних послеоперационных осложнений после трансплантации печени // Клітинна та органа трансплантологія.-2014.-№2 (2).-116-121
6. Пантелеев М.А. и др. Гемостаз и тромбоз. Пространственная организация биохимических процессов на микроуровне // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии.-2022, Т. 39, № 3.-С. 163-171.
7. Тимошенкова А.В. и др. Факторы риска развития желчеистечения после резекции печени // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2.
8. Уразов С.П. и др. Секреторная фосфолипаза А2: биомаркер воспаления аутоиммунных, бактериальных и вирусных заболеваний // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 705-728.
9. Хубутя М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2009.-том XI № 2–С.60-66.
- 10.Arshad F, Ickx B, van Beem RT, polak W, Grüne F, Nevens F,Imakunnas M, Koivusalo AM, Isoniemi H, Strengers pF, Groen H,Hendriks HG, Lisman T, pirenne J, porte RJ. prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: pROTON-trial // BMC Surg 2013; 13: 22 [pMID: 23815798
- 11.Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival // Liver Transpl. 2021;27(10):1468. Epub 2021 Jul 31
- 12.Bambha Kiran M et al Low, rather than high, body mass index confers increased risk for post-liver transplant death and graft loss: Risk modulated by model for end-stage liver disease // Liver Transpl .- 2015 Oct;21(10):1286-94.
- 13.Bezinover D. et al Hollenbeak. Perioperative thrombotic complications associated with pediatric liver transplantation: a UNOS database evaluation // HPB.- 2019, 21, 370–378.
- 14.Borst AJ et al Bleeding and thrombotic complications of pediatric liver transplant.//Pediatr Blood Cancer. 2018;65(5):e26955.
- 15.Feltracco P. et al Perioperative thrombotic complications in liver transplantation // World J Gastroenterol 2015 July 14; 21(26): 8004-8013.
- 16.Lo C.M. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers // Transplantation. 2003. V. 15. № 75. P. 12–15.
- 17.Matthias Hartmann, Cynthia Szalai, Fuat H Saner. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment // World J Gastroenterol 2016 January 28; 22(4): 1541-1550.
- 18.Podoplelova N.A. et al Procoagulant platelets: Mechanisms of generation and action // Hämostaseologie. 2021.-V.41 (2), P.146–153.

**ИСХОДНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС
РЕЦИПИЕНТОВ ПРИ РОДСТВЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ
КАК ФАКТОР РИСКА
ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

*Бабаджанов А.Х., Хайбуллина З.Р., Махмудов У.М.,
Тургулбаев Э.К.*

Резюме. Цель: Изучить факторы риска, ассоциированные с нарушениями гемостаза у реципиентов при родственной трансплантации правой доли печени. Материалы и методы: С августа 2022 по апрель 2023 гг выполнено 20 родственных трансплантации правой доли печени. Анализированы параметры базовой метаболической панели, факторы системы гемостаза у 17 реципиентов с диффузным заболеванием печени и 17 здоровых родственных доноров. Результаты: У реципиентов правой доли печени в исходном статусе имеются объективные предпосылки для тромбогеморрагических осложнений в следствие расбалансировки системы гемостаза, дефицита факторов коагуляции и дефицита естественных антикоагулянтов плазмы при снижении фибринолитической активности. Трехкратное увеличение фактора Виллебранта (Ag и Act), указывает на риск ДВС и тромботических осложнений в случае обнажения коллагена, активации тромбоцитов и выброса тканевого тромбопластина при массивной травме тканей вовремя гепатэктомии и наложении сосудистых и билиарных анастомозов при трансплантации печени. Заключение: Повышение фактора Виллебранта и его активности при высоком уровне Д-димера в исходном статусе у реципиентов указывают на протромботическую направленность в сосудистом русле, особенно на фоне повышения потенциальных триггеров системы гемостаза – провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: цирроз печени, родственная трансплантация печени, факторы системы гемостаза.