

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-98-106>

Гомеостаз раннего послеоперационного периода при ортотопической трансплантации печени у детей

Шмаков А. Н.^{1,2}, Елизарьева Н. Л.^{1,2}, Колосов А. Н.², Грязнов К. А.², Белобородов К. Ю.²,

Кохно В. Н.¹, Стрельцова Е. И.^{1,2}, Локтин Е. М.¹, Бударова К. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области Государственная Новосибирская областная клиническая больница, (ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия)

Для цитирования: Шмаков А. Н., Елизарьева Н. Л., Колосов А. Н., Грязнов К. А., Белобородов К. Ю., Кохно В. Н., Стрельцова Е. И., Локтин Е. М., Бударова К. В. Гомеостаз раннего послеоперационного периода при ортотопической трансплантации печени у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 98–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-98-106

✉ Для переписки:

Шмаков

Алексей

Николаевич

shmakov1948

@inbox.ru

Шмаков Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета

Елизарьева Наталья Львовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета

Колосов Александр Николаевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации

Грязнов Кирилл Андреевич, врач отделения анестезиологии и реанимации

Белобородов Константин Юрьевич, врач отделения анестезиологии и реанимации

Кохно Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета

Стрельцова Елена Ивановна, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реанимации (ФПК и ППВ)

Локтин Евгений Михайлович, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета

Бударова Кристина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета

Резюме

Цель. Обсервационное исследование предпринято с целью выявления различий показателей гомеостаза у детей в раннем послеоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени (ОТП) в зависимости от возраста.

Материалы и методы. Сравнивали параклинические показатели детей в раннем послеоперационном периоде после ОТП (до 4 суток). Выделенные группы: группа 1–18 пациентов в возрасте от 2 до 11 месяцев; группа 2–13 пациентов старше 1 года жизни. Исследование обсервационное. Статистическая обработка непараметрическими критериями.

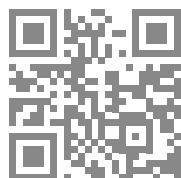
Результаты. Выявленные межгрупповые различия показателей гомеостаза в ближайшем послеоперационном периоде после ОТП определялись, в основном, обычными нюансами возрастных физиологических отличий. У детей первого года жизни функции донорской печени позволили нивелировать дооперационный дефицит синтеза антитромбина-III, но эта группа продемонстрировала проявления синдрома возобновления питания и моторную дисфункцию кишечника, которые обусловили пролонгирование наблюдения в отделении интенсивной терапии. Полученные результаты воспроизводимы в большинстве хирургических стационаров.

Заключение. У детей первого года жизни после ортотопической трансплантации печени медленно восстанавливаются дигестивная и моторная функции пищеварительного тракта, чем обусловлена необходимость продлённой эпидуральной блокады, бережного возобновления нутритивной поддержки и продлённого наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии. У детей старше 1 года отмечена тенденция к лейкопении, повышающая вероятность инфекционных осложнений. Опасных проявлений острых почечных повреждений не отмечено.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени; дети; ранний послеоперационный период

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: TNRCQL





Homeostasis of the early postoperative period in orthotopic liver transplantation in children

A. N. Shmakov^{1,2}, N. L. Elizar'eva^{1,2}, A. N. Kolosov², K. A. Gryaznov², K. Yu. Beloborodov², V. N. Kohno¹, E. I. Streltsova^{1,2}, E. M. Loktin¹, K. V. Budarova^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, (130, Nemirovicha-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia)

For citation: Shmakov A. N., Elizar'eva N. L., Kolosov A. N., Gryaznov K. A., Beloborodov K. Yu., Kohno V. N., Streltsova E. I., Loktin E. M., Budarova K. V. Homeostasis of the early postoperative period in orthotopic liver transplantation in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 98–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-98-106

✉ **Corresponding author:**

Alexey N. Shmakov
shmakov1948
@inbox.ru

Alexei N. Shmakov, professor of the Chair of Anesthesiology and Emergency Medicine of the Medical Faculty;
ORCID: 0000–0001–6041–7607

Natalia L. Elizar'eva, professor of the Chair of Anesthesiology and Emergency Medicine of the Medical Faculty;
ORCID: 0000–0002–0852–0372

Alexander N. Kolosov, Head, Department of Anaesthesia; ORCID: 0000–0002–9322–3697

Kiril A. Gryaznov, doctor of Department of Anaesthesia; ORCID: 0000–0002–3259–8057

Konstantin Yu. Beloborodov, doctor of Department of Anaesthesia; ORCID: 0000–0002–5853–0034

Vladimir N. Kohno, Professor, Head of the Chair of Anesthesiology and Emergency Medicine of the Medical Faculty;
ORCID: 0000–0002–5965–2594

Elena I. Streltsova, docent of the department of anesthesiology and resuscitation (FPK and PPV); ORCID: 0000–0001–9766–680X

Evgeniy M. Loktin, assistant professor of the Chair of Anesthesiology and Emergency Medicine; ORCID: 0000–0002–7370–6958

Kristina V. Budarova, candidate of medical sciences of the Chair of Anesthesiology and Emergency Medicine;
ORCID: 0000–0002–9265–978X

Summary

Purpose An observational study was undertaken to identify differences in children's homeostasis in the early postoperative period after orthotopic liver transplantation (OLT) depending on the age.

Materials and methods. We have compared the paraclinical parameters of children in the early postoperative period after OLT in the early postoperative period (up to 4 days). Selected groups: group 1–18 patients aged 2 to 11 months; group 2–13 patients older than 1 year. Observational study. Statistical processing by nonparametric criteria.

Results. The identified intergroup differences in homeostasis in the immediate postoperative period after OLT were determined mainly by the usual nuances of age-related physiological differences. In the children of the first year of life, the functions of the donor liver made it possible to level the preoperative deficiency in the synthesis of antithrombin-III, but this group demonstrated manifestations of the refeeding syndrome and intestinal motor dysfunction, which led to a prolongation of observation in the intensive care unit. The results obtained are reproducible in the most surgical hospitals.

Conclusion. In the children of the first year of life after orthotopic liver transplantation, the digestive and motor functions of the digestive tract are slowly restored, which necessitates prolonged epidural blockade, careful resumption of nutritional support, and prolonged observation in the intensive care unit. In the children older than 1 year, there was noticed a tendency to leukopenia, which increases the probability of infectious complications. No dangerous manifestations of acute renal injury were noted.

Keywords: orthotopic liver transplantation; children; early postoperative period

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Ортотопические трансплантации печени (ОТП), в середине XX века выполнявшиеся только в ведущих клиниках мира, быстро были доведены до уровня технологии, доступной большому числу хирургических стационаров, и в XXI веке техника и методики таких операций достаточно разработаны, хотя и продолжают совершенствоваться. Как оказалось, анестезиологическое обеспечение этих операций, а также послеоперационная интенсивная терапия реципиентов, принципиально не отличаются от методик, применяемых в других разделах хирургии. Пожалуй, основной спецификой как интраоперационной анестезии, так и послеоперационной интенсивной терапии, можно считать необходимость более точного контроля состояния пациентов и показателей их гомеостаза, более скрупулёзного соблюдения известных правил применения медикаментов и тактики интенсивной терапии, чем это принято в рутинной практике многих отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–4]. К специфическим правилам снижения операционного риска формально нельзя отнести, например, ограничение интраоперационных гемотрансфузий и переливаний плазмы, но именно при ОТП избыточность гемо- и плазмотрансфузий является независимым фактором риска раннего отторжения трансплантата [2]. Стремление к сокращению времени ИВЛ после операции для минимизации биотравмы также является классическим положением современной интенсивной терапии, но именно для операций в сфере трансплантологии макси-

мальное сокращение сроков ИВЛ и ранняя экстубация имеют значение жизненно важного принципа, резко сокращая риск инфекционных осложнений [5, 1, 6]. Только необходимость пожизненной иммуносупрессии показательно отличает операции трансплантации аллоорганов от других областей хирургии, и проблема определения оптимального уровня иммуносупрессии далека от разрешения [7]. В публикациях, освещающих различные аспекты ОТП, большое внимание уделяется прогностическим факторам неблагоприятных ближайших и отдалённых исходов [8, 3, 9]. При этом обычное возрастное распределение участников исследований на взрослых и детей не учитывает особенностей периода быстрого роста человека на первом году внеутробной жизни. В частности, не проводились сравнения белкового и энергетического обмена у детей различных возрастных групп, перенёсших ОТП [7, 10, 11, 9]. Учитывая, что в раннем послеоперационном периоде формируются предпосылки для реализации как инфекционных, так и гемодинамических послеоперационных осложнений, поиск количественных исходных и динамических различий показателей гомеостаза у детей первого года жизни и более старших детей в раннем послеоперационном периоде после ОТП представляется актуальным.

Цель работы: сравнительная характеристика параметров, характеризующих возможности гомеостаза, в раннем послеоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени, в зависимости от возраста реципиентов.

Материал и методы

Выполнено обсервационное исследование по результатам анализа историй болезни 31 ребёнка в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, дети прооперированы в Новосибирской Государственной Областной Клинической Больнице (ГНОКБ) в период 2019–2021 год. Во всех случаях использована трансплантация фрагмента печени от родственного живого донора; гепатэктомия выполнялась без резекции ретропечёночного сегмента нижней полой вены. Во всех случаях гепатэктомии выполнены с сохранением нижней полой вены реципиента без вено-венозного обхода. У детей до 3 лет использовано полное пережатие нижней полой вены на срок до 40 минут. У пациентов старше 3 лет использовали частичное продольное пережатие нижней полой вены. Имплантация трансплантатов выполнялась с кавальной реконструкцией по типу «конец-в-бок». Анестезиологическое обеспечение реципиентов включало: ингаляционную низкочастотную анестезию севофлюраном (0,8–1,0 МАК) в сочетании с продлённой эпидуральной анальгезией до уровня Th6–Th7, которая осуществлялась инфузией ропивакаина 0,2% в темпе 0,1–0,2 мл/кг·ч. В послеоперационном периоде введение ропивакаина продолжали в среднем 4 суток. Нервно-мышечный блок у всех пациентов обеспечивали введением рокурония 0,6 мг/кг для интубации с последующей постоянной инфузией в темпе 5–6 мкг/кг·мин. Плазму и натрия бикарбонат не использовали. Температурный баланс реципиента поддерживали согревающим модулем

WarmTouch. Базиликсумаб вводили за 2 часа до начала операции в дозе 10 мг при массе менее 35 кг и 20 мг при массе ≥ 35 кг. В послеоперационном периоде введение Базиликсумаба повторяли на вторые сутки в тех же дозах, Такролимус вводили через сутки после окончания операции. Судорог на введение Такролимуса не наблюдали [12]. В качестве глюкокортикоидного фона использовали Метилпреднизолон.

Все участники были распределены в две группы. Группа 1: 18 человек в возрасте от 2 до 11 месяцев; группа 2: 13 человек в возрасте от 12 до 195 месяцев (от 1 до 16 лет). Распределение по причине трансплантации печени приведено в таблице 1.

Исследуемые показатели регистрировали на этапах: 1 – первые 2 часа послеоперационного периода, 2 – через 24 часа послеоперационного периода, 3 – через 48 часов, 4 – через 72 часа, 5 – через 96 часов после окончания операции. Для надёжного исключения ложноположительных результатов обработку данных производили только тестами, основанными на непараметрических критериях, поэтому проверка на нормальность распределения не требовалась. Тест Манна – Уитни применяли для межгруппового сравнения на этапах, χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, или двусторонний точный критерий Фишера – для сравнения дискретных величин, критерий Краскела – Уоллиса и критерий Данна – для множественных сравнений. В таблицах данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей и обозначены «Me [Q25; Q75]».

Результаты

В таблице 2 отражены возрастные, гендерные характеристики участников и некоторые элементы периоперационной интенсивной терапии. Как видно, в группах не было существенных отличий по длительности операции; относительно объёма циркулирующей крови (ОЦК) не было существенной разницы в объёмах кровопотери и интраоперационной инфузии. Нормальные объёмы ОЦК определяли: для детей первого года жизни 80 мл/кг, для остальных детей 70 мл/кг. Продолжительность ИВЛ в послеоперационном периоде у грудных и более старших детей также не отличалась и не превышала 12 часов в группе 1 (1 человек) и 16 часов в группе 2 (1 человек). В операционном зале экстубированы 3 ребёнка из группы 1 и 5 из группы 2 (различие незначительное: $p=0,228$; точный критерий Фишера). Статистически значимо отличались: длительность эпидуральной анестезии и продолжительность лечения в условиях ОАР.

Нормативным сроком наблюдения и лечения детей в условиях ОРИТ мы считали не длительность ИВЛ, а риск ранних осложнений, как инфекционных (прежде всего, пневмонии), так и неинфекционных (острого почечного повреждения, раннего отторжения трансплантата, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, тромбозов и эмболий) [10]. Имеется хорошо спланированное исследование [8], в котором показано значительное снижение риска отторжения трансплантата при снижении концентрации аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови в 1,8 раза по отношению к исходному к 72 часам послеоперационного периода, известно также критическое время развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (четвертые сутки гепаринотерапии). Стандартное время наблюдения и лечения в ОРИТ после

большинства операций у детей в нашей клинике составляет 4 суток. Этот срок был превышен у всех пациентов группы 1 и у большинства (8 человек) из группы 2. Причины продлённого пребывания пациентов в ОРИТ были связаны с инфекционными осложнениями, парезом кишечника, синдромом возобновления питания («рефидинг-синдром») и острым почечным повреждением (ОПП), как представлено в таблице 3.

Эти состояния не представляли сложности в диагностике и лечении. Для диагностики пневмоний, кроме физикального обследования, было достаточно рентгенографии органов грудной клетки, только в одном случае пациенту из группы 2 понадобилось уточнение диагноза с помощью томографии. Проявления рефидинг-синдрома во всех случаях были связаны с быстрым приростом объёмов питания и купировались при переходе на медленный темп нарастания нутритивной нагрузки. Медленно разрешающийся парез кишечника, требующий пролонгированной эпидуральной блокады, был характерен для грудных детей в связи с несовершенством дигестивной функции тонкой кишки и особенностями патологии (врождённая атрезия внутрипечёночных жёлчных ходов). ОПП соответствовали стадии «R» по классификации «RIFLE», имели преренальный характер и потребовали умеренного повышения объёмов регидратации в сочетании со стимуляцией фуросемидом (1мг/кг, время введения 60 минут, за сутки не более 3 доз). Время пребывания в ОРИТ, превышающее медиану для данной группы (10 дней для группы 1, 6 дней для группы 2) констатировано у 5 человек в группе 1 по причине пневмонии (2 человека) и ОПП (три человека), и 2 в группе 2 (пневмонии). Различие незначительное ($p=1,000$; точный критерий Фишера).

Таблица 1.
Причины трансплантации печени*
Примечание:
* СПГ – синдром портальной гипертензии

Патология	Группа 1 (N=18)	Группа 2 (N=13)
Цитомегаловирусный гепатит с исходом в цирроз. СПГ	1	-
Билиарная атрезия с исходом в цирроз. СПГ	16	-
Криптогенный цирроз. СПГ	1	7
Синдром Кароли	-	1
Первичный склерозирующий холангит. СПГ	-	3
Альвеококкоз печени	-	2

Таблица 2
Возрастные, гендерные характеристики, элементы периоперационной интенсивной терапии (Ме [Q25; Q75])

Показатели	Группа 1 (N=18)	Группа 2 (N=13)	p
Возраст (месяцы)	5 [3;10]	160 [32; 175]	0,000
Пол (м/ж)	10/8	6/7	0,878 (χ^2)
Длительность операции (мин)	538 [380; 720]	540[350; 575]	0,975
Длительность анестезии (мин)	655 [468; 780]	605 [426; 720]	0,873
Объём кровопотери (мл)	58 [48; 210]	700[100; 1200]	0,000
Кровопотеря (% ОЦК)	0,19 [0,125; 0,35]	0,36 [0,15; 0,39]	0,193
Интраоперационная инфузия (мл)	975 [750; 1400]	5227 [2800; 6750]	0,000
Интраоперационная инфузия (% ОЦК)	1,6[0,7; 1,1]	1,5 [0,8; 1,3]	0,638
Интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси (% к объёму кровопотери)	22 [20; 33]	21 [20; 32]	0,865
ИВЛ после операции (часы)	3 [0; 8]	4 [0; 9]	0,967
Эпидуральная анестезия (сутки)	6 [5; 7]	4 [3; 5]	0,000
Пребывание в ОРИТ (сутки)	10 [8; 14]	6 [4; 6]	0,000

Таблица 3
Причины пролонгированного пребывания участников исследования в отделении реанимации и интенсивной терапии

Причины задержки в ОРИТ	Количество пациентов, задержанных в ОРИТ более, чем на 4 суток		р (двусторонний точный критерий Фишера)
	Группа 1 (N=18)	Группа 2 (N=8)	
Пневмонии	2	3	0,281
Рефидинг-синдром (термический эффект питания, осмотическая диарея)	4	3	0,635
Парез кишечника	9	1	0,099
Острое почечное повреждение	3	1	1,000

Таблица 4
Динамические характеристики белкового обмена в выделенных группах
Примечание: Условные знаки: «^{1*} и ^{2*}» – р < 0,05 относительно этапов 1 и 2; критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна.

№	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
Общий белок (г/л)					
1.	51[42;56]	49[46;57]	47[45;55]	48[46;58]	53[49;59]
2.	58 [49;59]	56 [50;55]	55 [49;61]	55 [53;63]	57 [51; 62]
р	0,044	0,065	0,014	0,026	0,012
Альбумин (г/л)					
1.	33 [28;34]	34 [28;36]	33 [32;38]	32 [31;38]	38 [36;42]
2.	36[29;37]	34 [30; 37]	32 [31;40]	34 [31;42]	34 [30;41]
р	0,482	0,801	0,784	0,911	0,215
Фибриноген (г/дл)					
1.	309 [256;316]	314 [278;322]	242 [235;325]	243 [218;298]	250 [205;296]
2.	262 [212;310]	322 [225;370]	288 [197;365]	260 [173;412]	260 [195;310]
р	0,617	0,388	0,617	0,295	0,278
Антитромбин-III (%)					
1.	47 [40;55]	43 [24;51]	42[33;67]	52 [36;62]	61 [38;83] ^{2*}
2.	70 [55;75]	60 [55;76]	53 [47;76]	55 [47;78]	54 [51;78]
р	0,170	0,006	0,245	0,531	0,528
Протромбиновое время (с)					
1.	22 [18; 27]	22 [19; 25]	20 [17; 25]	17 [15; 19] ^{1*}	16 [13; 18] ^{1,2*}
2.	19 [17; 24]	21 [15; 24]	23 [15; 25]	18 [14; 26]	17 [14; 19]
р	0,071	0,690	0,296	0,900	0,883
«С»-реактивный белок (мг/л)					
1.	32 [15;175]	48 [29;83]	29 [19;65]	24 [7;29] ^{2*}	17 [5;27] ^{2*}
2.	13 [5;31]	28 [11;44]	13 [5;44]	20 [5;49]	15 [5;32]
р	0,009	0,009	0,095	0,688	0,805

Таблица 5
Динамические характеристики уровня внутриклеточных аминотрансфераз и билирубинемии в выделенных группах
Примечание: Условные знаки: «^{1*} и ^{2*}» – р < 0,05 относительно этапов 1 и 2; критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна.

№	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
АСТ (ед/л)					
1.	893 [345;2540]	565 [256;2354]	177 [153;1077]	95 [56; 117] ^{1,2*}	78 [44;289] ^{1,2*}
2.	366 [315;734]	297 [228;875]	127 [86;335] ^{1*}	115 [67;240] ^{1,2*}	99 [75;208] ^{1,2*}
р	0,207	0,062	0,267	0,615	0,150
АЛТ (ед/л)					
1.	824 [316;1315]	786 [287;1433]	540 [228;997]	374 [115;875]	201[86;638] ^{1,2,3*}
2.	371 [216;465]	342 [225;532]	266 [187;477]	247 [163;415]	215 [88;325]
р	0,019	0,379	0,025	0,107	0,840
Коэффициент Ритиса (АСТ/АЛТ)					
1.	1,2 [0,25;1,8]	0,7 [0,5;1,0]	0,4 [0,2;0,6] ^{1*}	0,3 [0,15;0,6] ^{1,2*}	0,4 [0,2; 1,1] ^{1,2*}
2.	1,5 [0,5;1,8]	0,9 [0,5;1,3]	0,5 [0,4;1,4] ^{1*}	0,5 [0,4;0,7] ^{1*}	0,5 [0,4;1,3] ^{1*}
р	0,243	0,291	0,098	0,000	0,153
Билирубин общий (мкмоль/л)					
1.	123,5[42;215]	76,5[37;210]	53,0[32;216]	52,5[27;98] ^{1*}	46,5[21;75] ^{1*}
2.	73,3[45;275]	93,3[38;249]	36,4[22;286]	30,3[17,5;248]	28,2[16;287]
р	0,155	0,818	0,155	0,232	0,346
Отношение «конъюгированный: неконъюгированный билирубин»					
1.	0,92[0,6;1,2]	0,85[0,7;1,2]	0,97[0,6;1,3]	1,1[0,7;1,7]	0,89[0,7;1,45]
2.	0,74[0,5;1,2]	0,78[0,4;1,1]	1,0[0,5;1,4]	1,27[0,6;1,5]	1,15[0,6;1,5]
р	0,183	0,322	0,890	0,682	0,698

Межгрупповые различия величин и динамики исследуемых показателей показаны в таблицах 4–8. Показатели белковосинтетической функции донорской печени отражены в таблице 4.

Характерно сниженное содержание общего белка без существенной динамики на этапах исследования. При этом у грудных детей показатель на всех этапах статистически значимо ниже, чем у более старших детей. Однако концентрация альбумина, также динамически стабильная на этапах, не обнаружила межгруппового различия. На всех этапах у детей обеих групп отмечен стабильный уровень фибриногена. Показатель антитромбина-III (АТ-III) на этапе 1 был несколько ниже, а на этапе 2 – статистически значимо ниже у пациентов группы 1, поскольку отражал недостаточный синтез этого белка в предоперационном периоде. Начиная с этапа 3 количество АТ-III у грудных детей существенно выросло по отношению к этапу 1 и приблизилось к нормативным значениям для взрослых. В группе 2 этот показатель к этапу 5 незначительно снизился по отношению к этапу 1 и мало отличался от значений в группе 1. В группе 1 на первых двух этапах отмечено удлиненное протромбиновое время, но к 4 и 5 этапам показатель нормализовался. В группе 2 протромбиновое время незначительно удлинилось на этапе 3, но в целом было близко к нормативным значениям. Межгрупповых различий по этому показателю не выявлено. «С»-реактивный белок был повышен у пациентов обеих групп, но на этапах 1 и особенно 2 у пациентов группы 1 был значимо выше, чем в группе 2, а к этапам 4 и 5 этот показатель снижался и межгрупповые различия исчезли.

Динамика аминотрансфераз, являющихся классическими маркерами клеточной деструкции, и билирубина, как маркера билиарных осложнений, приведена в таблице 5.

Концентрация аспартатаминотрансферазы (АСТ) была существенно повышена на этапах 1 и 2, причём у детей группы 1 уровень АСТ был выше,

чем у более старших детей группы 2, хотя разница не достигала принятого уровня отсечения нулевой гипотезы $p < 0,05$. В дальнейшем концентрация АСТ в сыворотке снижалась в обеих группах и к этапам 4 и 5 достигала безопасных значений. Та же закономерность отмечена и для динамики аланиламинотрансферазы (АЛТ), причём её концентрация у детей группы 1 была статистически значимо выше, чем у пациентов группы 2, на этапах 1 и 3.

Коэффициент Ритиса (отношение АСТ / АЛТ) в норме характеризуется межквартильным размахом от 0,9 до 1,75. Считается, что значения коэффициента Ритиса менее 1,0 ассоциированы с поражением печени, а величины более 2,0 – с разрушением кардиомиоцитов. Значения коэффициента меньше 0,6 отмечаются при гепатитах, однако цирроз повышает коэффициент за счёт освобождения печёночной АСТ [13]. В нашем наблюдении коэффициент Ритиса в пределах нормальных значений определялся на этапах 1 и 2. Затем его величина резко снижалась с максимумом на 4 этапе. На этом этапе снижение коэффициента Ритиса было значимо сильнее в группе 1. К этапу 5 межгрупповые различия сгладились, но значения коэффициента в обеих группах остались значимо ниже, чем на этапе 1.

Гипербилирубинемия на первых двух этапах была незначимо выше у детей первой группы, затем концентрация билирубина в крови снижалась, но только в группе 1 снизилась к 4 и 5 этапам статистически значимо по отношению к этапу 1. В группе 2 существенной динамики не отмечено. Если в группе 1 фракция неконъюгированного билирубина преобладала на всех этапах, то в группе 2 к 4 и 5 этапам преобладала фракция конъюгированного билирубина, хотя межгрупповых статистических различий не получено.

При сравнении показателей гемограммы (таблица 6) на всех этапах отмечено смещение точки «P50» вправо у пациентов группы 1 и влево у пациентов

Таблица 6
Динамика показателей гемограммы в выделенных группах
Примечание:
Условные знаки: «1» и «2» – $p < 0,05$ относительно этапов 1 и 2; критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна.

№ *	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
Эритроциты ($10^{12}/л$)					
1.	3,3 [2,9; 3,9]	3,4 [2,8; 3,7]	3,5 [3,2; 3,9]	3,3 [2,9; 4,1]	3,6 [2,9; 4,1]
2.	3,4 [2,7; 3,9]	3,4 [2,9; 3,9]	3,3 [2,8; 4,0]	3,5 [2,9; 4,2]	3,7 [2,8; 4,2]
p	0,421	0,857	0,366	0,856	0,497
Гемоглобин (г/л)					
1.	103 [84; 123]	102 [81; 122]	101 [98; 121]	102 [97; 126]	107 [96; 122]
2.	95 [83; 110]	98 [85; 103]	92 [85; 113]	96 [92; 118]	110 [95; 118]
p	0,297	0,200	0,029	0,192	1,000
Точка «P50» (мм.рт.ст)					
1.	30 [25; 32]	28 [25; 31]	30 [24; 33]	29 [24; 31]	29 [25; 29]
2.	25 [23; 28]	25 [24; 33]	25 [24; 28]	26 [24; 29]	26 [24; 30]
p	0,001	0,004	0,000	0,035	0,074
Тромбоциты ($10^9/л$)					
1.	177 [115; 357]	170 [105; 275]	159 [120; 310]	141 [97; 223]	154 [105; 276]
2.	78 [65; 275]	63 [48; 245]	61 [48; 250]	62 [47; 233]	56 [39; 287]
p	0,075	0,022	0,048	0,028	0,016
Лейкоциты ($10^9/л$)					
1.	10,7 [7,5; 13,5]	11,2 [6,7; 15,3]	10,0 [4,4; 13,8]	11,7 [5,7; 13,9]	12,0 [3,7; 17,3]
2.	7,3 [3,1; 11,6]	8,1 [3,9; 12,1]	5,9 [2,8; 15,5]	6,1 [3,7; 10,2]	6,2 [3,5; 8,8]
p	0,039	0,016	0,026	0,000	0,003

Таблица 6
продолжение

№ *	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
Лимфоциты (10 ⁹ /л)					
1.	3,8 [0,8; 5,6]	5,0 [1,7; 8,9]	3,5 [1,3; 4,8]	4,3 [2,2; 5,6]	4,2 [1,6; 6,8]
2.	0,8 [0,5; 1,4]	1,3 [0,5; 1,8]	1,2 [0,7; 1,5]	1,0 [0,9; 1,5]	1,1 [0,8; 1,8]
p	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000
Отношение «миелоциты / лимфоциты»					
1.	2,0 [1,1; 3,3]	1,5 [1,1; 3,1]	1,4 [0,8; 2,5]	1,3 [0,8; 2,7]	0,9 [0,5; 3,2] ^{1*}
2.	6,3 [1,7; 8,2]	4,7 [2,5; 7,9]	3,0 [2,2; 3,8]	2,5 [2,1; 4,8]	2,1 [1,5; 5,2] ^{1,2*}
p	0,005	0,000	0,013	0,009	0,005

Таблица 7

Динамика показателей углеводного обмена, концентрации мочевины и креатинина сыворотки в выделенных группах

Примечание:
Условные знаки:
«^{1*} и ^{2*}» – p < 0,05
относительно этапов 1 и 2; критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна.

№	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
Гликемия (ммоль/л)					
1.	6,7[3,8;10,2]	6,4[4,8; 9,7]	5,8[4,1; 8,7]	5,7[5,1; 7,7]	5,9[3,4; 9,3]
2.	7,4[4,1; 10,7]	6,9[4,9; 10,3]	6,9[4,1; 9,5]	6,9[3,9; 8,9]	7,0[4,4; 8,8]
p	0,254	0,214	0,098	0,595	0,418
Лактат (ммоль/л)					
1.	1,5[1,2; 3,1]	1,2[1,1; 2,2]	0,9[0,7; 1,1]	0,9[0,6; 1,2] ^{1*}	1,0[0,4; 2,5]
2.	2,8[1,9; 3,3]	1,3[1,1; 2,8]	1,1[0,5; 1,5] ¹	1,0[0,7; 1,5] ^{1*}	1,0[0,6; 1,4] ^{1*}
p	0,096	0,174	0,856	0,123	0,946
Мочевина сыворотки (ммоль/л)					
1.	7,1[5,2;10,1]	6,5[4,8;11,0]	6,2[4,5;8,9]	4,9[3,7;9,1]	4,7[3,8;8,8] ^{1,2*}
2.	4,4[3,3;7,7]	5,1[3,5;6,7]	5,2[4,1;7,5]	5,1[4,3; 6,5]	4,7[4,1;5,6]
p	0,008	0,038	0,309	1,000	0,983
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)					
1.	38,9[25,2;67,4]	30,3[29,5;65,8]	28,1[24,0;48,7]	26,9[22,6;49,8] ^{1*}	26,4[21,1;37,6] ^{1*}
2.	49,9[39,2;72,3]	46,0[27,5;66,4]	47,0[29,8;51,7]	43,4[28,6;54,4]	44,1[33,2;54,5]
p	0,004	0,072	0,004	0,002	0,000

Таблица 8

Динамика показателей натриемии, калиемии, PCO₂ в выделенных группах

Примечание:
Условные знаки:
«^{1*} и ^{2*}» – p < 0,05
относительно этапов 1 и 2; критерий Краскела – Уоллиса, критерий Данна.

№	Этапы:				
	1.	2.	3.	4.	5.
Натрий сыворотки (ммоль/л)					
1.	146 [137; 152]	145 [140; 150]	142 [137; 149]	138[135;143] ^{1,2*}	138[135;149] ^{1,2*}
2.	143 [140; 145]	139 [138; 140]	139 [137; 150]	138[135; 145] ^{1*}	138 [135; 140] ^{1*}
p	0,054	0,005	0,219	0,673	0,767
Калий сыворотки (ммоль/л)					
1.	3,7 [3,5; 4,9]	4,2 [3,0; 4,7]	4,2 [3,6; 4,5]	4,4 [3,8; 4,8]	4,5 [3,9; 4,8] ^{1*}
2.	3,7 [3,5; 4,1]	4,2 [3,5; 4,5] ^{1*}	4,1 [3,3; 4,2]	3,9 [3,5; 4,3]	4,0 [3,3; 4,4]
p	0,494	0,849	0,748	0,136	0,016
PCO ₂ (мм.рт.ст)					
1.	40 [34; 48]	41 [36; 43]	42 [37; 44]	39 [34; 43]	36 [33; 40]
2.	34 [32; 42]	37 [35; 42]	38 [35; 46]	40 [33; 46]	40 [38; 42] ^{1*}
p	0,047	0,192	0,346	0,673	0,036

группы 2, количественное различие показателя на этапах 1–4 статистически значимо, а к этапу 5 сглаживается. При этом ни межгрупповой разницы, ни существенной динамики количества эритроцитов и гемоглобина не выявлено.

На всех этапах в группе 2 отмечено статистически значимое различие показателей тромбоцитоза (отчётливая тенденция к тромбоцитопении) и лейкоцитоза (тенденция к лейкопении).

Количество лимфоцитов было значимо выше, а отношение «миелоциты / лимфоциты» ниже у пациентов группы 1. У детей первого года жизни абсолютное количество лимфоцитов было высоким на всех этапах, а у детей старше года абсолютный

лимфоцитоз был самым низким непосредственно после операции, но к этапу 5 достигал безопасных значений выше 1·10⁹/л, при этом отношение «миелоциты / лимфоциты» на этапе 5 в обеих группах существенно снизилось относительно первых суток послеоперационного периода.

Показатели, характеризующие качество энергетического и белкового обмена, показаны в таблице 7. Как видно, опасных колебаний гликемии в обеих группах не отмечено. Снижение утилизации лактата зафиксировано у пациентов группы 2 на первом этапе, но показатель быстро нормализовался, и, начиная с этапа 3, был статистически значимо ниже исходного. Концентрация мочевины в сыворотке

крови у пациентов группы 1 не выходила за пределы нормальных значений, но к этапу 5 существенно снизилась по сравнению с этапом 1. В группе 2 данный показатель также оставался в пределах нормы, но на этапах 1 и 2 был значимо ниже, чем у пациентов группы 1. Содержание креатинина в сыворотке также было невысоким, но значения этого показателя в группе 2 на всех этапах кроме второго были статистически значимо выше, чем в группе 1.

Как следует из показателей, отражённых в таблице 8, отклонений от нормальных значений концентрации основного катиона плазмы Натрия

не наблюдали, но в обеих группах на этапах 1 и 2 показатель стремился к верхней границе нормы, а на этапах 4 и 5 снизился до средних величин. Межгрупповая разница отмечена на этапах 1 и (статистически значимо) 2, а затем нивелировалась. Уровень плазменных концентраций иона Калия постепенно повышался в группе 1, на 5 этапе значимо превышая исходное значение на этапе 1, а в группе 2 поддерживался на уровне нижней границы нормативных значений, и к этапу 5 был статистически значимо ниже, чем в группе 1. Напряжение CO_2 на этапах также существенно не отличалось от принятых нормативных значений.

Обсуждение результатов

Как уже отмечено, необходимость продлённого наблюдения и лечения детей первого года жизни в условиях ОРИТ была связана с возрастными особенностями пищеварительного тракта: инерционностью восстановления перистальтики, повышенной чувствительностью к количественному голоданию и, в результате, более яркими проявлениями синдрома возобновления питания. Инфекционные осложнения, представленные пневмонией, встречались в обеих группах с равной частотой и, в условиях настороженности, ранней диагностики и рациональной антибактериальной терапии, уверенно купированы. Поражения паренхимы почек в наших наблюдениях не было, показатели концентраций мочевины и креатинина в обеих группах не выходили за пределы допустимых значений. ОПП прerenального характера купированы регулировкой водно-электролитного равновесия и слабо влияли на продолжительность интенсивной терапии и наблюдения в ОРИТ, что совпадает с результатами других исследователей [14]. При этом у детей старше года наблюдали незначительную тенденцию к гипокалиемии, а у грудных детей тенденцию к гипернатриемии в первые двое суток послеоперационного периода.

Проявления недостаточности белковосинтетических функций собственной печени грудных детей, связанные как с физиологическими особенностями этого периода, так и характером патологии, были значимо более выражены, чем у более старших детей. Наиболее демонстративно выглядел дефицит АТ-III, характерный для общей популяции грудных детей, который быстро исчезал по мере нарастания функции донорской печени. Межгрупповыми различиями количества синтезируемых протромбина и белков острой фазы можно было пренебречь.

Коэффициент Ритиса снижался к 2–3 суткам послеоперационного периода значимо сильнее у грудных детей, что, вероятно, отражало процесс апопто-

тической элиминации ограниченно жизнеспособных гепатоцитов донорской печени. Поскольку показана связь концентрации АСТ с риском отторжения трансплантата, представляется перспективным длительное наблюдение этого показателя с установлением его связи с отдалёнными осложнениями трансплантаций печени у детей грудного возраста.

Несколько неожиданным было разнонаправленное смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо у детей первого года жизни и влево у детей старше 1 года, которое не объяснялось объёмами интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии. Возможное объяснение: перелитые донорские эритроциты нивелировали повышенное сродство к кислороду фетального гемоглобина, смещая точку «P50» вправо. Этот феномен заслуживает дальнейшего изучения.

В показателях гемограммы демонстративны межгрупповые различия тромбоцитоза и лейкоцитоза с отчётливой тенденцией к снижению этих показателей у детей группы 2 на всех этапах наблюдения. Возможно, это может свидетельствовать о большем риске отдалённых инфекционных и гемостатических осложнений, зависящих от возраста. Данный аспект находится в стадии изучения. Различия в абсолютных количествах лимфоцитов в периферической крови и отношения «миелоциты / лимфоциты» неспецифичны для исследуемой патологии и отражают физиологические явления «первого перекрёста» у грудных детей и «второго перекрёста» у детей старше 5 лет.

Гликемия является показателем, управляемым регулируемой углеводной нагрузкой с целевыми значениями 5–6 ммоль/л и допустимыми в интервале 5–10 ммоль/л. В наших наблюдениях не отмечено межгрупповой разницы по этому показателю и тенденции к гипергликемии, как проявлению сниженного метаболизма глюкозы [11]. Не отмечено также стойкой гиперлактатемии независимо от возраста пациентов.

Заключение

В раннем послеоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени у детей первого года жизни чаще, чем у более старших детей, развивается синдром возобновления питания

и медленнее восстанавливается моторная функция кишечника, что делает целесообразным наблюдение в ОРИТ не менее 6 суток. Частота возникновения в послеоперационном периоде пневмоний,

стойкого пареза кишечника, острого почечного повреждения не зависит от возраста пациентов. Вследствие интраоперационной гемотрансфузии у детей первого года жизни в течение 1–3 суток послеоперационного периода снижается сродство гемоглобина к кислороду, что позволяет использовать повышенные значения FiO_2 при недостаточной сатурации гемоглобина. Белковосинтетические функции печени у детей первого года жизни восстанавливаются медленнее, чем у остальных детей, что требует осторожного повышения белковой и углеводной нагрузки при возобновлении нутри-

тивной поддержки. Острое почечное повреждение в раннем послеоперационном периоде носит преренальный характер и не влияет на сроки госпитализации в ОРИТ. Снижение количества тромбоцитов в периферической крови и тенденция к лейкопении сильнее выражены у детей среднего возраста, что требует настороженности в отношении поздних тромботических и инфекционных осложнений в этой группе. В целом, изменения большинства параметров гомеостаза в раннем послеоперационном периоде у детей после ортотопических трансплантаций печени слабо зависят от возраста.

Литература | References

1. Feltracco P., Carollo C., Barbieri S., et al. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(48): 9271–9281. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9271.
2. Senter-Zapata M., Khan A. S., Subramanian T., et al. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):484–494. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.039.
3. Razonable R. R., Findlay J. Y., O'Riordan A., et al. Critical care issues in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 201;17(5):511–27. doi: 10.1002/lt.22291.
4. Wu J., Rastogi V., Zheng S. S. Clinical practice of early extubation after liver transplantation. Review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(6):577–85. doi: 10.1016/s1499-3872(12)60228-8.
5. Mandell M. S., Lezotte D., Kam I., et al. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver Transpl.* 2002;8(8):676–81. doi: 10.1053/jlts.2002.34379.
6. Goldschmidt I., Karch A., Mikolajczyk R., et al. Immune monitoring after pediatric liver transplantation the prospective ChilSFree cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):63. doi: 10.1186/s12876-018-0795-x.
7. Diaz-Nieto R., Lykoudis P., Robertson F., et al. A simple scoring model for predicting early graft failure and postoperative mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2019;18(6):902–912. doi: 10.1016/j.aohp.2019.06.008.
8. Qian J., Zhou Tao., Qiu B. J., et al. Postoperative Risk Factors and Outcome of Patients With Liver Transplantation Who Were Admitted to Pediatric Intensive Care Unit: A 10-Year Single-Center Review in China. *J Intensive Care Med.* 2020;35(11):1241–1249. doi: 10.1177/0885066619849558.
9. Öztürk M., Dağ N., Sığircı A., et al. Evaluation of Early and Late Complications of Pediatric Live Transplantation with Multi-slice Computed Tomography: A High-Volume Transplant Single-Center Study. *Turk J Gastroenterol.* 2021; 32(7): 586–592. doi: 10.5152/tjg.2021.20564.
10. Zant R., Melter M., Beck D., et al. Glucose Metabolism and Associated Outcome After Pediatric Liver Transplantation. *J. Transplant Proc.* 2016;48(8):2709–2713. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.013.
11. Sevmis S., Karakayali H., Emiroglu R., et al. Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1211–1213. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.02.049.
12. Ipatova M. G., Kucev S. I., Shumilov P. V., et al. Brief recommendations for the management of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatrija. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*, 2016;95(6):181–186. (In Russ.)
Ипатова М. Г., Куцев С. И., Шумилов П. В., и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*, 2016;95(6):181–186.
13. Fonseca-Neto O. C., Miranda L. E., Batista T. P., et al. Postoperative kidney injury does not decrease survival after liver transplantation. *Acta Cir Bras.* 2012;27(11):802–808. doi: 10.1590/S0102-86502012001100010.