

Трансплантация печени у детей с нарушением цикла мочевины и органической ацидезией: данные Объединенной сети по распределению органов (UNOS) за период 2002-2012 гг.

Эмили Р. Перито,¹ Сью Ри,¹ Джон Пол Робертс,² и Филип Розенталь^{1,2}

¹ Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и питания кафедры педиатрии и ² Отделение трансплантационной хирургии кафедры хирургии Калифорнийского университета в Сан-Франциско, г. Сан-Франциско, шт. Калифорния

Трансплантация печени является единственным решением для детей с нарушением цикла мочевины (НЦМ) и органической ацидезией (ОА), имеющих высокий статус неотложности в листе ожидания, что не связано с тяжестью их заболевания. Имеются ограниченные национальные данные об исходах, на которых могут основываться рекомендации к трансплантации печени при НЦМ и ОА. Данное исследование является ретроспективным анализом данных Объединенной сети по распределению органов в отношении пациентов, перенесших трансплантацию печени в возрасте <18 лет в период 2002-2012 гг. Повторные трансплантации были исключены из исследования. Среди всех педиатрических операций по трансплантации печени только 5,4 % были проведены пациентам с НЦМ/ОА. Доля операций по трансплантации пациентам с НЦМ/ОА увеличилась с 4,3 % в 2002–2005 гг. до 7,4 % в 2010–2012 гг. ($P < 0,001$). Девяносто шесть процентов пациентов получили трансплантат от мертвого донора, а 59 % пациентов перенесли трансплантацию в возрасте <2 лет. Чем старше был пациент, тем выше были показатели приживаемости трансплантата ($P = 0,04$). После трансплантации пятилетняя выживаемость составила 78 % для детей в возрасте <2 лет на момент проведения операции и 88 % для детей ≥ 2 лет на момент проведения операции ($P = 0,06$). В 44 % случаев причиной потери трансплантата стал тромбоз сосудов, при этом 65 % случаев потери наблюдали у детей в возрасте < 2 лет. Выживаемость пациентов также улучшалась с увеличением возраста пациентов при трансплантации: 5-летняя выживаемость составила 88 % у детей с НЦМ/ОА, которым на момент операции было <2 лет, и 99 % у детей в возрасте ≥ 2 лет на момент трансплантации ($P = 0,006$). При последнем осмотре ($54 \pm 34,4$ месяцев) у детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию, чаще наблюдалась задержка психомоторного развития по сравнению с детьми, у которых трансплантация была обусловлена другими показаниями. Задержку психомоторного развития у детей с НЦМ/ОА ассоциируют с нарушением обмена веществ, однако вероятность подобной задержки нельзя спрогнозировать, исходя из возраста и веса пациента при трансплантации, его пола, этнической принадлежности, типа печеночного трансплантата (разделенный трансплантат или целый орган) или продолжительности госпитализации при трансплантации, несмотря на различные однофакторные и многофакторные анализы. В заключение, большинство операций по пересадке печени у пациентов с НЦМ/ОА проводят в раннем детстве. Необходимо провести дальнейшие исследования по изучению пользы ранней трансплантации для пациентов с НЦМ/ОА, поскольку чем меньше возраст пациента, тем, вероятно, выше заболеваемость после трансплантации. **Liver transplantation 20:89-99, 2014 г. © 2013 AASLD.**

Получено 11 июля, 2013 г.; принято 30 сентября, 2013 г.

Аббревиатуры: ОПЕн, острая печеночная недостаточность; ОР, отношение рисков; МКР, межквартильный размах; ТПЖРД, трансплантация печени от живого родственного донора; MELD, шкала модели конечной стадии заболевания печени (англ. Model for End-Stage Liver Disease); MMA, метилмалоновая ацидемия; БМКС, болезнь мочи с запахом кленового сиропа; ОА, органическая ацидемия; ПА, пропионовая ацидемия; PELD, шкала педиатрической модели конечной стадии заболевания печени (англ. Pediatric End-Stage Liver Disease); SRTR, Научный реестр реципиентов трансплантата (англ. Scientific Registry of Transplant Recipients); НЦМ, нарушение цикла мочевины; UNOS, Объединенная сеть по распределению органов (англ. United Network for Organ Sharing).

Данный проект был профинансирован Американской гастроэнтерологической ассоциацией, как победитель премии Эммета Б. Киффа по развитию карьеры в клинических или трансляционных исследованиях заболеваний печени (вручена Эмили Р. Перито), Национальными институтами здравоохранения США/Национальным центром научно-исследовательских ресурсов (грант UL1 RR024131, выданный Калифорнийскому университету в Сан-Франциско, Институту клинической и трансляционной науки), а также Управлением здравоохранения и медицинского обслуживания США (контракт 234-2005-370011С на обработку данных Объединенной сети по распределению органов).

В работе над проектом авторы не столкнулись с конфликтом интересов, о котором следует сообщить.

Ответственность за содержание данной статьи несут исключительно авторы. При этом содержание статьи не обязательно совпадает с точкой зрения и политикой Американской гастроэнтерологической ассоциации, Национальных институтов здравоохранения США или Министерства здравоохранения и социальных служб США. Кроме того, упомянутые торговые наименования, коммерческие продукты или организации не обязательно одобрены правительством США.

Запросы на перепечатку направляйте Эмили Р. Перито, дипломированному врачу отделения гастроэнтерологии, гепатологии и питания кафедры педиатрии Калифорнийского университета в Сан-Франциско, Парнас-авеню, д.500, MU408E, а/я 0136, г. Сан-Франциско, шт. Калифорния, 94143. Телефон: 415-476-5892; Факс: 415-476- 1343; E-mail: peritoe@peds.ucsf.edu

DOI 10.1002/lt.23765

См. эту статью на сайте wileyonlinelibrary.com.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ. DOI 10.1002/lt. Опубликовано от имени Американской ассоциации по изучению заболеваний печени

ТАБЛИЦА 1. Классификация НЦМ и ОА

	НЦМ (n = 186)	ОА (n = 137)
Механизм	Дефекты 1 и 6 фермента орнитинового цикла	Дефект фермента, метаболизирующего аминокислоты с разветвленной цепью или лизин, или дефект на другой стадии метаболизма аминокислот
Типы	<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит карбамилфосфатсинтетазы • Дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы • Дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы (X-сцепленной) • Дефицит аргининосукцинат синтетазы (цитруллинемия) • Дефицит аргининосукцинат-лиазы • Дефицит аргиназы 	<ul style="list-style-type: none"> • БМКС • ПА • ММА • Гомоцистинурия / Метилмалоновая ацидурия • Изовалериановая ацидемия • Биотин-резистентный дефицит 3-метилкротонил-коэнзим А карбоксилазы • Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А лиазы • Дефицит кетотилазы • Глутаровая ацидемия I типа

См. Предисловие на с. 1

Нарушения цикла мочевины (НЦМ) и органические ацидемии (ОА) являются врожденными нарушениями белкового обмена, а их распространенность, по оценкам, составляет 1:30000 и 1:48000 к 1:100000 соответственно.¹⁻³ В эти 2 категории входит несколько видов нарушений, каждое из которых включает дефект одного фермента, что приводит к накоплению токсических метаболитов (главным образом, аммиака при НЦМ и различных аминокислот при ОА; таблица 1). Тяжелые случаи возникают в младенческом возрасте и сопровождаются опасной для жизни декомпенсацией метаболизма, которая обычно характеризуется летаргией, прогрессирующей в кому, судорогами и полиорганной недостаточностью. Контролировать эти нарушения можно с помощью диеты с ограниченным содержанием белка и добавления в питание определенных аминокислот, в зависимости от характера нарушения. Тем не менее, декомпенсация метаболизма может эпизодически рецидивировать. Подобные эпизоды могут быть вызваны избытком эндогенного белка или катаболизмом экзогенного белка во время стресса или болезни, что приводит к летальному исходу или необратимым неврологическим повреждениям.

В конце 1980-х трансплантация печени была выбрана альтернативным вариантом лечения НЦМ и ОА.⁴ Трансплантированная печень обеспечивает необходимую ферментативную активность для коррекции подобных дефицитов и устраняет риск декомпенсации метаболизма, а также необходимость соблюдения диеты с ограниченным содержанием белка.⁵

Из-за риска внезапной опасной для жизни декомпенсации, в листе ожидания на трансплантацию печени дети с НЦМ/ОА автоматически получают 30 баллов по шкале модели конечной стадии заболевания печени (MELD) и педиатрической модели конечной стадии заболевания печени (PELD). По прошествии 30 дней им также может быть присвоен статус 1B. При этом пересмотра со стороны региональной комиссии по рассмотрению не требуется. Данный приоритетный статус был установлен в 2005 г. после введения шкалы MELD/PELD в 2002 г.⁶ Статус присваивается исходя исключительно из диагноза, а не существующих опасных для жизни осложнений или тяжести заболевания, которые учитываются в большинстве других высокоприоритетных категорий шкалы MELD/PELD. Таким образом, в процессе принятия решения о внесении в лист ожидания трансплантации органов должны быть приняты во внимание новые уникальные факторы.⁷

Имеются ограниченные национальные данные об исходах, на которых могут основываться рекомендации к трансплантации печени при НЦМ и ОА. Поскольку такие нарушения встречаются редко, их часто объединяют в группу с другими метаболическими заболеваниями при анализе исходов.⁸ Доказательная база относительно того, когда проводить трансплантацию таким детям, чтобы оптимизировать долгосрочные результаты, является ограниченной.⁹

Целью данного анализа было описание закономерностей трансплантации печени детям с НЦМ/ОА, проводимой на территории США, а также оценка региональных и хронологических вариаций и предоставление данных о заболеваемости после трансплантации. Хотя между НЦМ и ОА существуют важные биохимические и клинические различия, в данном анализе мы рассматривали оба этих нарушения, так как дети с подобными отклонениями получают тот же приоритет в соответствии с действующей политикой Объединенной сети по распределению органов (UNOS). Данный анализ дифференцирует их насколько это возможно, но дифференциация ограничена объемом выборки и кодом диагноза согласно данным UNOS. Поскольку данные UNOS из Научного реестра реципиентов трансплантации (SRTR) являются ретроспективными, иногда отсутствуют, а информация касательно психомоторного развития часто ограничена, подобные данные не могут дать окончательный ответ, когда детям с НЦМ или ОА следует проводить трансплантацию печени. Тем не менее, они описывают трансплантацию печени детям с НЦМ/ОА в США и поднимают интересные вопросы для будущих исследований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было зарегистрировано в комитете по исследованиям на человеке в Университете Калифорнии в Сан-Франциско, но не подлежало рассмотрению институтским наблюдательным советом, так как исследователи не имели доступа к идентификаторам пациентов.

В базе данных UNOS/SRTR, детей с НЦМ/ОА идентифицируют с помощью кодов диагноза, что затем было подтверждено автоматизированным поиском по текстовому запросу, введенному в поля первичного и вторичного диагнозов для охвата всех вариантов этих заболеваний.

Нам удалось идентифицировать всех детей с болезнью мочи с запахом кленового сиропа (БМКС), так как этому заболеванию присвоен определенный код диагноза. Также с помощью текстового поиска нам удалось дифференцировать детей с НМЦ и детей с ОА. Однако, поскольку большинству таких детей был присвоен код, соответствующий прочим метаболическим заболеваниям, а в отношении конкретного диагноза был предоставлен различный объем информации, нам не удалось в дальнейшем точно распределить детей в рамках данных категорий. Дети с другими показаниями к трансплантации были классифицированы на основании своих кодов диагноза. Дети с острой печеночной недостаточностью (ОПен) и дети с опухолями были объединены в одну группу из-за своего высокого приоритета в листе ожидания (статус 1А и 1В соответственно).

Наша ретроспективная выборка включает всех пациентов, впервые перенесших трансплантацию печени в период 2002–2012 гг., возраст которых на момент трансплантации не превышал 18 лет, и трансплантация которым была проведена после оценки по шкале MELD/PELD. Дети с повторной трансплантацией были исключены из исследования.

Для сравнения категориальных переменных была использована проверка по критерию хи-квадрат, а для непрерывных переменных — по критерию Краскала-Уоллиса. Коэффициент корреляции рангов Спирмена использовали для изучения взаимосвязи между процентом региональных трансплантатов для пациентов с НЦМ/ОА, смертности в листе ожидания и временем ожидания. Непараметрический тест был выбран из-за искаженного характера некоторых переменных, представляющих интерес для исследователей (например, возраста и веса при трансплантации), малой выборки для детей с НЦМ/ОА и небольшого числа рассматриваемых регионов. Анализ выживаемости Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса были использованы для выявления факторов, связанных с приживаемостью трансплантата и выживаемостью пациентов. При многофакторном анализе выживаемости значимых взаимосвязей обнаружено не было. Для оценки факторов риска задержки психомоторного развития в период наблюдения использовали логистическую регрессию. Переменные с $P < 0,15$ при однофакторном анализе были использованы затем в многофакторном анализе. В многофакторной модели посттрансплантационной выживаемости пациентов было также проведено сравнение пациентов с НЦМ и пациентов с ОА. $P < 0,05$ считалось статистически значимым значением. Для всех анализов использовали ПО Stata 12 (СтатаКорп, г. Колледж-Стейшен, шт. Техас).

База данных UNOS включает информацию о функциональном состоянии при внесении в лист ожидания, трансплантации и последующем наблюдении детей в возрасте 1 года и старше. Данные о задержке психомоторного развития опубликованы в запросах на получение данных последующего наблюдения UNOS, но не указаны в анкетах на включение в лист ожидания или трансплантацию. В случае задержки психомоторного развития анкеты при последующем наблюдении включали необходимость определить, являются ли задержка/ухудшение психомоторного развития явными, возможными, неявными, или отсутствуют вообще. Информация о функциональном статусе и задержках психомоторного развития, если таковая имела, была включена в анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В США в период 2002–2012 гг. было проведено 5672 педиатрических операций по трансплантации печени, и 323 из этих трансплантатов были пересажены пациентам с НЦМ и ОА. В число последних также входят 17 детей с ОА, которым была проведена трансплантация как печени, так и почек. За исследуемый период 8 детей с НЦМ/ОА, т.е. 2,4 % (8/323 пациента, перенесших трансплантацию + 8 умерших пациентов из листа ожидания), из листа ожидания трансплантации печени умерли. Шесть детей из 8 умерших пациентов из листа ожидания были в возрасте < 2 лет на момент внесения в лист ожидания. Причиной смерти пациентов стала полиорганная недостаточность ($n = 4$), а также иные причины ($n = 4$). У четверых умерших детей из листа ожидания наблюдали дефицит карбамоилфосфатсинтетазы, у двух — дефицит орнитинтранскарбамиллазы, и еще двое страдали от БМКС. Среднее время нахождения этих пациентов в листе ожидания до момента смерти составило 36 дней [межквартильный размах

(МКР) = 13–63 дня].

Доля педиатрических операций по трансплантации печени пациентам с НЦМ/ОА увеличилась с 4,3 % в 2002–2005 гг. до 7,4 % в 2010–2012 гг. ($P < 0,001$). На регионы UNOS № 2 (Делавэр; Вашингтон, округ Колумбия; Мэриленд; Нью-Джерси; Пенсильвания; Северная Вирджиния; Западная Вирджиния) и № 5 (Аризона; Калифорния; Невада; Нью-Мексико; Юта) приходилось 45 % операций по трансплантации пациентам с НЦМ и ОА (87 и 59 соответственно), но только 33 % педиатрических операций по трансплантации печени в целом. Количество трансплантаций пациентам с НЦМ/ОА в других регионах в период исследования варьировалось в диапазоне от 9 до 32 операций.

В целом, 79 % детей с НЦМ/ОА перенесли трансплантацию печени в предполагаемом родном регионе (т.е. штат проживания реципиента на момент внесения в лист ожидания входит в регион, в котором была проведена операция по трансплантации). Трансплантация печени вне региона проживания наиболее характерна для региона № 2, где 41 % всех трансплантаций пациентам с НЦМ/ОА проведены за его пределами. В регионе № 5 17 % печеночных трансплантатов, предназначенных пациентам с НЦМ/ОА, были пересажены выходцам из других регионов. Идентичную ситуацию наблюдают и в других регионах. Из 17 операций по трансплантации печени и почек 9 операций проведены в регионе № 5; 78 % из них являлись трансплантациями жителям региона. Таким образом, большое количество трансплантаций пациентам с НЦМ/ОА в регионах № 2 и № 5, возможно, демонстрирует распространенность заболеваний НЦМ/ОА и направление пациента в конкретный центр.

Трансплантация печени от живого донора была проведена только 4 % детей с НЦМ/ОА, тогда как при билиарной атрезии доля подобных операций составила 16 %, при других метаболических/холестатических заболеваниях печени — 8,5 %, при ОПен и опухолях — 12 % ($P < 0,001$). Доля операций по трансплантации от живого донора пациентам с НЦМ/ОА незначительно снизилась за исследуемый период с 7 % (6/84) в 2002–2005 гг. до 2,8 % (3/107) в 2010–2012 гг., однако количество подобных операций по-прежнему незначительно ($P = 0,43$). 13 реципиентов печени с НЦМ/ОА от живого донора не отличались по возрасту при трансплантации, полу, этнической принадлежности, диагнозу и времени пребывания в листе ожидания от реципиентов печени от мертвого донора. Шесть из 13 операций по трансплантации были проведены в регионе № 2.

Дети с НЦМ/ОА, перенесшие трансплантацию печени от мертвого донора, были преимущественно мужского пола, европеоидами, в отличие от детей, перенесших трансплантацию по другим показаниям, и большинство из них были в возрасте < 2 лет на момент трансплантации (Таблица 2). Среди детей с НЦМ, перенесших трансплантацию, 34 % были женского пола.

ТАБЛИЦА 2. Демографические данные реципиентов печеночного трансплантата от мертвого донора с разбивкой по диагнозам: данные UNOS за 2002-2012 гг.

	НЦМ/ОА (n = 293)	Билиарная атрезия (n = 1571)	Другие холестатические/ме таболические заболевания (n = 1983)*	ОПен/Опухол ь (n = 1036)	Значение р †
Мужской пол [n (%)]	181 (62)	625 (40)	1004 (51)	581 (56)	<0,001
Этническая группа [n (%)]					
Европеоид	191 (65)	728 (46)	1116 (57)	496 (48)	<0,001
Негроид	24 (8)	335 (21)	342 (17)	172 (17)	
Латиноамериканец	49 (17)	329 (21)	399 (20)	290 (28)	
Монголоид	25 (9)	113 (7)	66 (3)	48 (4)	
Другие‡	4 (1)	66 (4)	60 (3)	30 (3)	
Возраст при трансплантации [n (%)]					
<1 года	97 (33)	759 (48)	391 (20)	128 (12)	<0,001
1-2 года	77 (26)	492 (31)	492 (25)	265 (26)	
3-6 лет	52 (18)	113 (7)	244 (12)	217 (21)	
7-11 лет	41 (14)	118 (8)	293 (15)	159 (15)	
12-18 лет	26 (9)	89 (6)	563 (28)	267 (26)	
Статус при трансплантации [n (%)]					
Баллы по шкале	151 (52)	1394 (89)	1590 (80)	263 (25)	<0,001
Статус 1B	142 (48)	65 (4)	133 (7)	151 (15)	
Статус 1A	0	112 (7)	260 (13)	622 (60)	
Лабораторные баллы по MELD/PELD при	-3 (-7 до 3)	16 (8-23)	20 (1-31)	15 (7-24)	<0,001
Тип трансплантата [n (%)]					
Целый орган	250 (85)	1208 (77)	1787 (90)	829 (80)	<0,001
Часть печени	43 (15)	363 (23)	196 (10)	207 (20)	
Дальнейшее наблюдение после трансплантации (в месяцах)§	36,3 (12,1-72,6)	43,1 (12,2-83,6)	43,3 (12,3-79,1)	34,1 (10,9-70,3)	<0,001

* Другие метаболические состояния включают дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром Криглера-Наджар, муковисцидоз, врожденные нарушения метаболизма желчных кислот, неонатальный гемохроматоз, первичную гипероксалурию, тирозинемию, болезнь Вильсона (медленно прогрессирующая недостаточность), митохондриальные заболевания, семейную гиперхолестеринемию, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Ниманна-Пика и болезнь накопления гликогена. Другие холестатические условия включают синдром Алажиля, прогрессирующие внутривнутрипеченочные холестатические синдромы (в том числе болезнь Байлера), холестаз при полном парентеральном питании, склерозирующий холангит и идиопатический холестаз.

† Значения P определялись по критерию хи-квадрат для категориальных переменных и по критерию Краскала-Уоллиса для непрерывных переменных.

‡ К другим этносам относятся коренные американцы, жители Аляски, островов Тихого океана, гавайцы, потомки от смешанных браков и пациенты с неустановленной этнической принадлежностью.

§ Данные представлены в виде средних значений и МКР.

За исследуемый период не было выявлено никаких значительных хронологических тенденций в доле трансплантатов для пациентов с НЦМ/ОА в возрасте <2 лет ($P = 0,38$) или в среднем возрасте трансплантации (1 год, МКР = 0–6 лет, $P = 0,35$). Доля детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию в возрасте до 1 года, существенно варьировалась в зависимости от региона (от 14 % в регионе № 3 до 56,5 % в регионе № 4). Доля детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию в возрасте до 1 года, составила 18 % в регионе № 2 и 46 % в регионе № 5 [$P = 0,03$ (при учете всех регионов)].

У реципиентов печени от мертвого донора с НЦМ/ОА средний вес на момент трансплантации составил 12,6 кг [МКР = 8,6–21,1 кг (данные о массе были доступны для 273 реципиентов)], при этом никаких существенных изменений с течением времени обнаружено не было ($P = 0,14$). Только у 3 % реципиентов с НЦМ/ОА вес на момент трансплантации составил <5 кг, 33 % весили ≥ 5 – <10 кг и 38 % — ≥ 10 – <20 кг. Между регионами существовали некоторые вариации в среднем значении веса на момент трансплантации: значение колебалось от 8,5 кг (МКР = 7,1–18,6 кг) в регионе № 6 до 17,4 кг (МКР = 10,4–24,0 кг) в регионе № 3 ($P = 0,03$). Средний вес в регионе № 2 составил 14,8

кг (МКР = 9,5–26,1 кг) а в регионе № 5 — 10,5 кг (МКР = 8,4–15,4 кг).

Сто шестнадцать детей с ОА получили трансплантаты от мертвых доноров, и 59 % из этих трансплантатов предназначались пациентам с БМКС. На момент трансплантации дети с БМКС были старше, чем другие пациенты с НЦМ/ОА: 28 % из них были в возрасте <2 лет и 46 % — в возрасте от 7 до 17 лет. Они, следовательно, имели более высокий средний показатель веса при пересадке (22,4 кг, МКР = 14,4–43,3 кг), чем дети с НЦМ (7,5 кг, МКР = 7,5–16,8 кг) и другими ОА (13,6 кг, МКР = 10,3–20,7 кг, $P < 0,001$). При этом никаких различий в распределении по половому признаку между детьми с БМКС и детьми с НЦМ или другими типами ОА ($P = 0,20$) выявлено не было.

Дети с БМКС были, большей частью, европеоидами (69 % по сравнению с 67 % детей с НЦМ и 54 % детей с другими типами ОА), тогда как доля латиноамериканцев и монголоидов была наиболее низкой ($P = 0,02$). Шестьдесят три процента всех трансплантаций пациентам с БМКС были проведены в регионе № 2.

Примечательно, что все дети, получившие трансплантаты печени и почек, имели метилмалоновую ацидемию (ММА, $n = 17$) и перенесли операцию по трансплантации в возрасте старше 3 лет — 53 % пациентов были в возрасте 12–17 лет. Восемьдесят восемь процентов перенесли операцию по трансплантации целого органа. Средний показатель времени наблюдения после трансплантации составил 2,9 года (МКР = 0,9–5,2 лет).

В 2005 г. политика UNOS изменилась, и детям с НЦМ/ОА стали присваивать статус 1В через 30 дней нахождения в листе ожидания. Впоследствии, доля детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию со статусом 1В, увеличилась с 35 % в 2006–2009 гг. до 63 % в 2010–2012 гг. ($P < 0,001$).

Среднее количество дней в листе ожидания для детей с НЦМ/ОА в течение этого периода никак не изменилось: 69 дней (МКР = 26–180 дней) в 2002–2005 гг., 68 дней (МКР = 32–212 дней) в 2006–2009 гг. и 60 дней (МКР = 36–131 дней) в 2010–2012 гг. ($P = 0,91$). Следует отметить, что в регионе № 2 время нахождения в листе ожидания для детей, нуждающихся в трансплантации, согласно баллам по шкале MELD/PELD, было значительно выше (285 дней, МКР = 161–453 дней, $n = 36$) по сравнению с другими регионами (25 дней, МКР = 13–122 дней, $n = 75$), хотя время ожидания для детей, перенесших трансплантацию со статусом 1В было схожим (87 дней в регионе № 2, МКР = 52–130 дней, $n = 23$; 66 дней во всех других регионах, МКР = 45–101 дней, $n = 81$). Восемьдесят процентов из 34 детей в регионе № 2, ожидавших более 30 дней и трансплантация которым была проведена согласно баллам по шкале MELD/PELD, страдали БМКС. Все они перенесли операцию по трансплантации целого органа.

При применении метода многофакторной логистической регрессии реципиентов печени с НЦМ/ОА от мертвого донора (за исключением региона № 2) было выявлено, что возраст < 1 года увеличивал шансы проведения трансплантации со статусом 1В (отношение шансов = 4,3, 95 % доверительный интервал = 1,8–10,1, $P < 0,0001$) при учете года трансплантации, диагноза, пола, этнической принадлежности, веса при трансплантации и время ожидания в среднем по региону. Другие переменные не являлись существенными. Включение в расчеты детей из региона № 2 существенно не изменило отношение шансов, связанное с возрастом < 1 года.

Процент региональных педиатрических трансплантаций печени пациентам с НЦМ/ОА не коррелировал с региональным уровнем смертности в листе ожидания ($r = 0,31$, $P = 0,36$) или региональным соотношением числа смертей к числу операций по трансплантации ($r = 0,44$, $P = 0,18$) у детей без НЦМ/ОА. В разбивке по регионам среднее количество дней в листе ожидания для детей без НЦМ/ОА увеличилось с увеличением доли педиатрических трансплантаций детям с НЦМ/ОА ($r = 0,76$, $P = 0,007$). Дети с НЦМ/ОА, получившие трансплантат от мертвого донора, в целом провели меньше времени в листе ожидания (в среднем = 67 дней, МКР = 32–175 дней), чем дети с билиарной атрезией (83 дня, МКР = 32–195 дней) или другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (73 дня, МКР = 22–196 дней, $P = 0,02$). Среди детей, перенесших трансплантацию со статусом 1В, дети с НЦМ/ОА ждали дольше (в среднем = 60 дней, МКР = 39–107 дней), чем дети с ОПeН или опухолью (44 дня, МКР = 29–106 дней) и дети с другими метаболическими заболеваниями (49 дней, МКР = 17–102 дня). При этом их время ожидания было примерно равно времени ожидания детей с билиарной атрезией (62 дня, МКР = 24–136 дня, $P = 0,001$).

Среди детей, получивших печень от мертвого донора, дети с НЦМ/ОА чаще получали целый орган, чем дети с билиарной атрезией или опухолью, но реже, чем дети с другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (Таблица 2). Картина была идентичной для детей со статусом 1В, трансплантация которым проводилась согласно баллам по шкале MELD/PELD. Статус при трансплантации не ассоциировался с получением целого органа при однофакторном и многофакторном анализах (данные не показаны).

Приживаемость печеночного трансплантата от мертвого донора у реципиентов с НЦМ/ОА

Среднее значение времени наблюдения всех пациентов с НМЦ/ОА после трансплантации печени от мертвого донора составило 36,3 месяца (МКР = 12,1–72,6 месяца). У детей с НЦМ/ОА приживаемость трансплантата составила 92 % через 30 дней, 89 % через 1 год и 83 % через 5 лет. Значения были аналогичны значениям у детей с билиарной атрезией (91 % через 30 дней, 88 % через 1 год и 83 % через 5 лет) и лучше, чем у детей с другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (95 % через 30 дней, 86 % через 1 год и 75 % через 5 лет; $P < 0,001$).

В целом, приживаемость трансплантата у детей с НЦМ/ОА улучшалась с увеличением их возраста на момент трансплантации ($P = 0,04$; на рис. 1). Приживаемость трансплантата у детей < 1 года и детей ≥ 1 года и < 2 лет при пересадке не отличалась ($P = 0,93$ для разницы в общей приживаемости). 5-летняя приживаемость трансплантата составила 78 % для детей в возрасте < 2 лет на момент трансплантации и 88 % детей ≥ 2 лет ($P = 0,06$ для разницы в общей приживаемости). Дети с БМКС имели более низкие показатели потери трансплантата (6 %), чем дети с НЦМ (18 %) или другим типом ОА (15 %, $P = 0,05$).

У сорока трех реципиентов печеночного трансплантата от мертвого донора произошла потеря трансплантата по причине тромбоза сосудов ($n = 19$), исходной дисфункции трансплантата ($n = 7$), инфекции ($n = 2$), осложнений со стороны желчной системы ($n = 3$) и острого отторжения ($n = 2$). 46 % (20 из 43) случаев потери трансплантата произошли в течение первых 2 недель после трансплантации. 42 % (8 из 19) из 19 детей с тромбозом сосудов были младше 1 года на момент пересадки, а еще 26 % (5 из 19) были в возрасте ≥ 1 года и < 2 лет. 79 % (15 из 19) получили целую печень. На долю тромбоза сосудов приходилось 41 % случаев потери трансплантата у детей с НЦМ и 55 % у детей с ОА. У шестидесяти процентов из 10 пациентов с неуказанной причиной потери трансплантата его потеря произошла в период от 1 до 6 месяцев после трансплантации.

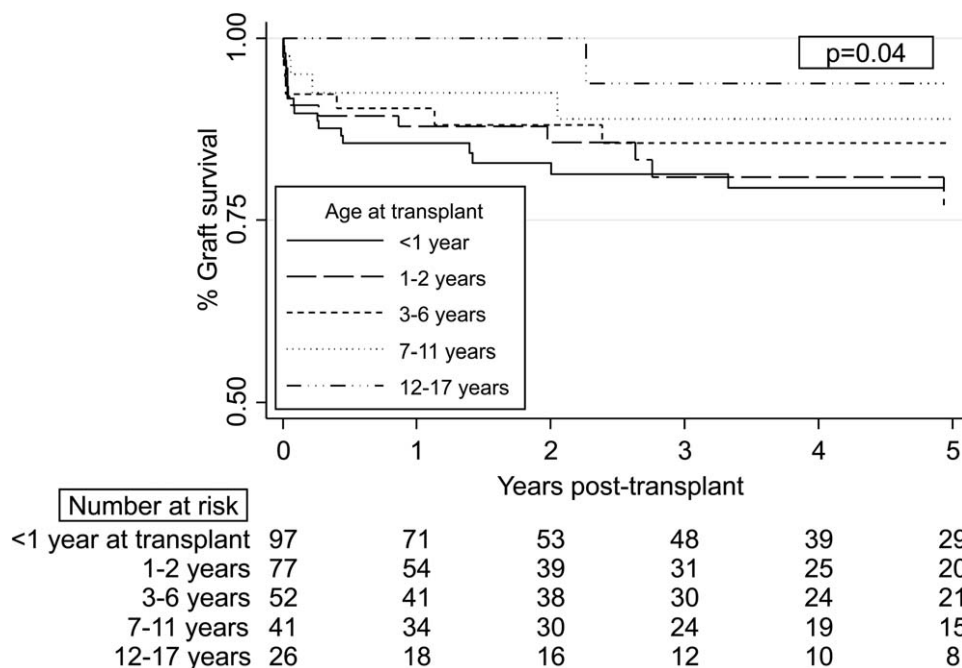


Рисунок 1. Приживаемость трансплантата у детей с НЦМ или ОА согласно возрасту реципиента при трансплантации ($P = 0.04$ в соответствии с регрессионным анализом пропорциональных рисков Кокса). Включены только реципиенты печеночного трансплантата от мертвого донора.

p=0,04	p=0,04
% Graft survival	% приживаемости трансплантата
Age at transplant	Возраст на момент трансплантации
<1 year	<1 года
1-2 years	1-2 года
3-6 years	3-6 лет
7-11 years	7-11 лет
12-17 years	12-17 лет
Years post-transplant	Лет после трансплантации
Number at risk	Количество в группе риска
<1 year at transplant	<1 года при трансплантации

При многомерном анализе приживаемости трансплантата у детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию печени от мертвого донора, было выявлено, что дети женского пола и дети латиноамериканского происхождения имеют более высокий риск потери трансплантата. Младший возраст и меньший вес повышали риск потери трансплантата при однофакторном анализе, чего не отмечалось при многофакторном анализе. Хотя у детей с БМКС наблюдали лучшую приживаемость трансплантата, чем у детей с НЦМ или ОА, при однофакторном и многофакторном анализе при учете возраста на момент трансплантации и других факторов, существенных различий выявлено не было (Таблица 3). Включение детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию печени от живого донора, не повлияло на значимые показатели приживаемости трансплантата.

Среди 17 реципиентов печени и почек, страдающих MMA, только у 1 пациента (6 %) произошла потеря трансплантата печени во время наблюдения. Причиной потери стал тромбоз печеночной артерии, и пациент был подвергнут повторной трансплантации через 15 дней после первой трансплантации печени и почек. Десять других детей с MMA перенесли операцию по трансплантации только печени; 80 % были в возрасте <2 лет на момент трансплантации. В этой группе у 1 пациента из-за тромбоза сосудов произошла потеря трансплантата через 13 дней после трансплантации, после чего пациенту провели повторную трансплантацию. Во время последующего наблюдения ни один пациент не умер. Также всем 27 детям с MMA трансплантация почек была проведена только после трансплантации печени или при одновременной трансплантации печени и почек.

Выживаемость реципиентов с НЦМ/ОА при трансплантации печени от мертвого донора

Для реципиентов печени с НЦМ/ОА от мертвого донора уровень выживаемости составил 99 % в первые 30 дней,

96 % через год и 95 % через 5 лет. Значения были аналогичны значениям у детей с билиарной атрезией (97 % через 30 дней, 95 % через 1 год и 93 % через 5 лет) и лучше, чем у детей с другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (96 % через 30 дней, 89 % через 1 год и 81 % через 5 лет; $P < 0,001$).

В целом, выживаемость пациентов улучшалась с увеличением возраста на момент трансплантации, и все дети в возрасте >4 лет при трансплантации выжили ($P = 0,008$ для тенденции). Пятилетняя выживаемость пациентов составила 88 % у реципиентов печеночного трансплантата от мертвого донора с НЦМ/ОА, которые были в возрасте <2 лет на момент трансплантации, и 99 % у детей в возрасте ≥ 2 лет ($P = 0,006$). Пятьдесят семь процентов из 14 случаев смертельного исхода после трансплантации произошли в период до 6 месяцев после трансплантации. Указанные причины смерти включали полиорганную недостаточность ($n = 5$), сепсис/инфекцию ($n = 4$), исходную дисфункцию трансплантата ($n = 2$), дыхательную недостаточность/остановку сердца ($n = 1$), посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание ($n = 1$) и метаболический криз ($n = 1$).

При однофакторном анализе возраст <2 года на момент трансплантации, частичная трансплантация печени, и латиноамериканское происхождение являлись факторами повышенного риска смерти после трансплантации (Таблица 4). При сравнении с НЦМ, диагноз ОА не был связан с более высоким риском потери трансплантата или смерти при однофакторном и многофакторном анализе. Ни один ребенок с БМКС не умер во время посттрансплантационного наблюдения; таким образом, анализ смертности был проведен только в отношении НЦМ и ОА. Большой вес при трансплантации был благоприятным фактором в отношении смертности при однофакторном анализе (Таблица 4), но риск смерти существенно не отличался среди пациентов с весом ≥ 5 –10 кг и пациентов с весом ≥ 10 –20 кг при трансплантации [отношение рисков (OR) = 0.46, 0.15–1.3, $P = 0.19$, $n = 194$].

ТАБЛИЦА 3. Факторы риска посттрансплантационной потери печеночного трансплантата от мертвого донора у реципиентов с НЦМ/ОА

	Однофакторное ОР	Значение P*	Многофакторное ОР	Значение P*
Возраст < 2 лет при трансплантации	1,77 (0,95-3,3)	0,07	1,10 (0,45-2,71)	0,84
Женский пол	1,54 (0,84-2,81)	0,15	1,97 (1,01-3,85)	0,05
Этническая принадлежность				
Европеоид	Справочное значение		Справочное значение	
Негроид	2,04 (0,76-5,44)	0,15	2,07 (0,76-5,64)	0,15
Латиноамериканец	3,35 (1,68-6,64)	0,001	3,63 (1,74-7,56)	0,001
Монголоид	1,22 (0,36-4,11)	0,75	0,99 (0,29-3,45)	0,99
Другие†	2,59 (0,34-19,35)	0,35	1,68 (0,21-13,4)	0,31
Вес при трансплантации (кг)	0,97 (0,94-1)	0,06	0,98 (0,94-1,02)	0,31
Диагноз				
НЦМ	Справочное значение		Справочное значение	
БМКС	0,31 (0,11-0,89)	0,03	0,44 (0,14-1,34)	0,15
ОА (не БМКС)	0,88 (0,39-2,01)	0,77	0,73 (0,30-1,75)	0,48
Часть печени (по сравнению с целым органом)	1,86 (0,91-3,77)	0,09	1,31 (0,62-2,79)	0,48
Время хранения трансплантата (в часах)	1,00 (0,91-1,1)	0,92		
Год трансплантации				
2002-2005	Справочное значение			
2006-2009	0,75 (0,37-1,52)	0,43		
2010-2012	0,93 (0,42-2,06)	0,87		
Госпитализация при	1,53 (0,73-3,18)	0,26		
Статус при трансплантации				
30 баллов по шкале MELD/PELD	Справочное значение			
Статус 1В	1,00 (0,55-1,83)	0,98		

Диапазоны в скобках представляют собой 95 % доверительные интервалы для отношения рисков.
* Значения P были взяты из моделей пропорционального риска Кокса.
† К другим этносам относятся коренные американцы, жители Аляски, островов Тихого океана, гавайцы, потомки от смешанных браков и пациенты с неустановленной этнической принадлежностью.

При многофакторном анализе только фактор латиноамериканского происхождения был связан с повышенным риском смертности. Эффективность расчетов ограничена небольшим количеством летальных исходов.

У детей латиноамериканского происхождения наблюдали более высокий уровень распространения ОА (57 %), чем у детей с иной этнической принадлежностью (38 % у европеоидов, 25 % у негроидов и 36 % у монголоидов; $P = 0,02$) и более низкую распространенность БМКС. Тем не менее, латиноамериканское происхождение остается предиктором высокой смертности даже при анализе по диагнозу (Таблица 4). Никакой разницы по этническому признаку при проведении анализа исходя из возраста на момент трансплантации обнаружено не было ($P = 0,16$). Регион и тип страхования не связывали с потерей или приживаемостью трансплантата; даже при их учете связь между латиноамериканским происхождением и плохими результатами трансплантации оставались прежними. При рассмотрении педиатрических реципиентов, получивших трансплантат от мертвого донора, с учетом всех показателей латиноамериканское происхождение не являлось предиктором большей вероятности потери трансплантата или смертности при однофакторном и многофакторном анализе (данные не показаны).

Задержка психомоторного развития после трансплантации

В базе данных UNOS данные о задержке психомоторного развития указаны в записях после трансплантации, но не перед ней. Мы использовали данные последующего наблюдения, проводимого в период до 7 месяцев после трансплантации, как наилучший показатель состояния пациента до трансплантации. У детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию, чаще отмечают явную или возможную задержку психомоторного развития во

время первого и последнего осмотров после трансплантации, чем у детей, перенесших трансплантацию по другим показаниям (Таблица 5). Уровень отмеченных задержек психомоторного развития был значительно ниже у детей с БМКС и выше у детей с другими типами ОА во все моменты наблюдения по сравнению с детьми с НЦМ (Таблица 5).

По данным последнего осмотра, распространенность задержек когнитивного развития у детей с НЦМ/ОА не варьировалась в зависимости от возраста на момент трансплантации. Явные или возможные задержки когнитивного развития отмечали у 43 % детей, перенесших трансплантацию в возрасте <2 лет ($n = 114$), и у 41 % детей, перенесших трансплантацию в возрасте ≥ 2 лет ($n = 121$, $P = 0,70$). Задержку моторного развития отмечали немного чаще во время последнего осмотра у детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию в возрасте <2 лет (35 %, $n = 117$), по сравнению с детьми, перенесшими трансплантацию в возрасте ≥ 2 лет (24 %, $n = 122$, $P = 0,06$).

В многофакторном анализе БМКС был связан с пониженным риском задержек когнитивного (ОР = 0,29, 0,12–0,69, $P = 0,005$) и моторного (ОР = 0,33, 0,13–0,89, $P = 0,03$) развития, в то время как другие типы ОА связывали с повышенным риском задержек когнитивного (ОР = 6,09, 2,40–15,4, $P < 0,001$) и моторного (ОР = 3,26, 1,36–7,76, $P = 0,008$) развития по сравнению с НЦМ.

ТАБЛИЦА 4. Факторы риска посттрансплантационной смертности реципиентов печеночного трансплантата от мертвого донора с НЦМ/ОА

	Однофакторное ОР	Значение P*	Многофакторное ОР	Значение P*
Возраст < 2 лет при	6,34 (1,42-28,39)	0,02	0,97 (0,12-7,98)	0,97
Женский пол	0,72 (0,22-2,32)	0,59		
Этническая принадлежность				
Европеоид	Справочное значение		Справочное значение	
Негроид	3,43 (0,66-17,72)	0,14	3,79 (0,72-19,95)	0,12
Латиноамериканец	5,91 (1,79-19,48)	0,004	4,73 (1,35-16,54)	0,02
Монголоид	1,6 (0,18-13,72)	0,67	1,36 (0,15-12,03)	0,78
Другие ^{†,‡}				
Вес при трансплантации (кг)	0,87 (0,77–0,98)	0,02	0,86 (0,71–1,05)	0,14
Диагноз				
НЦМ	Справочное значение		Справочное значение	
ОА [†]	0,41 (0,11-1,46)	0,17	0,69 (0,16-2,97)	0,62
Часть печени (по сравнению с целым органом)	3,62 (1,21-10,82)	0,02	2,25 (0,72-7,03)	0,17
Время хранения трансплантата (в часах)	0,96 (0,8-1,16)	0,72		
Год трансплантации				
2002-2005				
2006-2009	0,89 (0,27-2,96)	0,86		
2010-2012	0,77 (0,17-3,45)	0,74		
Госпитализация при	0,93 (0,21-4,19)	0,94		
Статус при трансплантации				
30 баллов по шкале MELD/PELD	Справочное значение			
Статус 1B	0,88 (0,3-2,54)	0,82		

Диапазоны в скобках представляют собой 95 % доверительные интервалы для отношения рисков.

* Значения P были взяты из моделей пропорционального риска Кокса.

[†] К другим этносам относятся коренные американцы, жители Аляски, островов Тихого океана, гавайцы, потомки от смешанных браков и пациенты с неустановленной этнической принадлежностью.

[‡] Невозможно рассчитать ОР из-за низких значений в этой категории.

[§] Среди пациентов с БМКС не было зафиксировано летальных исходов после трансплантации, таким образом, эта диагностическая категория не рассматривалась отдельно при анализе смертности.

Задержки когнитивного и моторного развития при последнем осмотре не были связаны с возрастом или весом пациента при трансплантации, его полом, этнической принадлежностью, типом трансплантата (часть или целый орган), продолжительностью госпитализации при трансплантации в однофакторном и многофакторном анализе даже с учетом диагноза (НЦМ в сравнении с БМКС и другими типами ОА; данные не приведены). У перенесших трансплантацию детей со статусом 1B чаще наблюдают задержки моторного развития (36 % от 113) при последнем осмотре, чем у перенесших трансплантацию детей с 30 баллами по шкале MELD/PELD (22 % от 125) при однофакторном ($P = 0,02$) и многофакторном анализе (отношение шансов = 1,89, 0,99–3,56, $P = 0,05$). Статус при трансплантации не был связан с задержками когнитивного развития при последнем осмотре.

Функциональный статус до и после трансплантации

Для детей в возрасте 1 года и старше данные о возрастных функциональных ограничениях и потребности в помощи в повседневной деятельности регистрировали при трансплантации и в период наблюдения. Данные при трансплантации были доступны для 2562 детей: у детей с НЦМ/ОА, перенесших трансплантацию, реже отмечали серьезные функциональные ограничения и потребность в помощи (8,5 % из 153), чем у детей с билиарной атрезией (16 % от 626), другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (21 % от 1176), ОПеН или опухолями (42 % от 607, $P < 0,001$). При последнем осмотре ($n = 3861$) у детей с НЦМ/ОА риск существенных функциональных ограничений/потребности в помощи (6,5 % из 232) был выше, чем у детей с билиарной атрезией (1,9 % от 1374), и сопоставим с риском у детей с другими метаболическими/холестатическими заболеваниями (7,0 % от 1465), ОПеН или опухолями (5,3 % от 790, $P < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В США диагноз НЦМ или ОА у детей все чаще является показанием к трансплантации печени. Большинство детей, нуждающихся в трансплантации печени при подобных расстройствах, переносят операцию в возрасте до 2 лет, однако средний возраст при трансплантации варьируется в зависимости от региона и конкретного диагноза. Уровни приживаемости трансплантата и выживаемости пациентов в целом отличные, они сопоставимы или даже превосходят уровни выживаемости у детей, перенесших трансплантацию по другим причинам.^{8,10,11} Большинство заболеваний и случаев летального исхода после трансплантации отмечают в течение первых нескольких месяцев после операции. Самые младшие дети имеют наиболее высокий риск потери трансплантата и смертности. Вероятно, это связано с их возрастом, ростом и весом, а не с показаниями к трансплантации. При проведении анализа на основании возраста и веса пациента при трансплантации результаты приживаемости трансплантата и выживаемости пациентов не отличались в группе пациентов с НЦМ/ОА, хотя распространенность задержек в развитии различалась значительно.

ТАБЛИЦА 5. Задержка психомоторного развития после педиатрической трансплантации печени, согласно диагнозу

	Месяцев после трансплантации*	НЦМ/ОА [% (n)]	Билиарная атрезия [% (n)]	Другие метаболические/ холестатические заболевания		Значение P [‡]
				ОПен/Опу холь [% (n)] [†]	ОПен/Опу холь [% (n)]	
Задержка когнитивного развития[§]						
Первый осмотр после трансплантации	5,8 ± 0,9	40,2 (102)	7,2 (501)	10,9 (559)	8,2 (331)	<0,001
		НЦМ: 42,6 (61) ОА: 71,4 (14) БМКС: 18,5 (27)				0,004
Последний осмотр после трансплантации	54 ± 34,4	42,0 (235)	5,9 (1419)	13,6 (1571)	8,9 (836)	<0,001
		НЦМ: 40,7 (140) ОА: 77,8 (36) БМКС: 22,0 (59)				<0,001
Задержка моторного развития[§]						
Первый осмотр после трансплантации	5,8 ± 0,9	35,9 (103)	10,9 (510)	13,4 (568)	6,7 (330)	<0,001
		НЦМ: 37,1 (62) ОА: 85,7 (14) БМКС: 7,4 (27)				<0,001
Последний осмотр после трансплантации	54 ± 34,4	29,3 (236)	4,0 (1459)	9,4 (1606)	6,1 (842)	<0,001
		НЦМ: 29,9 (144) ОА: 55,9 (34) БМКС: 12,1 (58)				<0,001

ПРИМЕЧАНИЕ: Включены реципиенты печеночного трансплантата от живого и мертвого донора в возрасте <18 лет на момент трансплантации. База данных UNOS/SRTR включает только информацию о задержке психомоторного развития, собранную во время посттрансплантационного наблюдения. Значения n представляют общее число пациентов с различными состояниями, в отношении которых доступны данные за интересующий исследователей период.

* Данные представлены как средние значения и стандартные отклонения.

[†] Другие метаболические состояния включают дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром Криглера-Надждар, муковисцидоз, врожденные нарушения метаболизма желчных кислот, неонатальный гемохроматоз, первичную гипероксалурию, тирозинемиию, болезнь Вильсона (медленно прогрессирующая недостаточность), митохондриальные заболевания, семейную гиперхолестеринемиию, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Ниманна-Пика и болезнь накопления гликогена. Другие холестатические состояния включают синдром Алажиля, прогрессирующие внутрпеченочные холестатические синдромы (в том числе болезнь Байлера), холестаз при полном парентеральном питании, склерозирующий холангит и идиопатический холестаз.

[‡] Значения P для различий в распространенности задержек психомоторного развития, определяли по критерию хи-квадрат.

[§] Включены дети с вероятной и явной задержкой развития.

^{||} При сравнении НЦМ с ОА или БМКС в группе пациентов с НЦМ/ОА не выявлено существенных различий по месяцам в течение всего периода наблюдения.

Очень низкая распространенность операций по трансплантации печени от живого родственного донора (ТПЖРД) среди пациентов с НЦМ/ОА в исследуемой группе (с самым низким уровнем распространенности после 2005 г.) связана, вероятно, с высокоприоритетным статусом, который такие дети получают автоматически. ТПЖРД чаще используется при НЦМ/ОА в других странах. Наибольшее число ТПЖРД у пациентов с НЦМ/ОА зафиксировано в Японии, так как там не практикуют трансплантацию от мертвого донора. Удовлетворительные результаты получены в случаях, когда донором выступает кто-либо из родителей и известный гетерозиготный донор. Большинство операций по ТПЖРД проводят детям в возрасте от 1 до 5 лет весом от 10 до 20 кг, а данные о выживаемости пациентов аналогичны данным UNOS, представленным в данной работе.¹²⁻¹⁴ Для оценки безопасности живых родственных доноров в отчетах о подобных операциях рекомендуется выполнять биопсию печени и другие анализы для подтверждения нормальной активности необходимого фермента

у потенциальных доноров, особенно у родителей, которые, как предполагается, являются гетерозиготными носителями.^{13,15}

ТПЖРД может стать приемлемым вариантом для большинства американских детей с НЦМ/ОА, нуждающихся в трансплантации только печени. ТПЖРД пациента, имеющим возможного живого донора, также позволит провести раннюю трансплантацию, что предотвратит будущие эпизоды декомпенсации и задержки нейроккогнитивного развития и одновременно с этим повысит доступность органов в целом. При рассмотрении возможности ТПЖРД для таких детей следует оценить ферментативную активность донора, что особенно необходимо в случае донорства от предположительно гетерозиготных родителей и нарушениях со значительной активностью фермента за пределами печени [например, ММА и пропионовая ацидемия (ПА)].

Реципиенты печеночного трансплантата с НЦМ/ОА от мертвого донора имеют больше шансов получить целый орган, чем дети с билиарной атрезией. К сожалению, мы не располагаем информацией о предложениях по трансплантации,

чтобы оценить, отказались ли центры от варианта частичной пересадки печени детям с НЦМ/ОА ввиду их высокого приоритета в листе ожидания и стабильности их состояния во время ожидания. По нашим данным, трансплантация части печени детям с НЦМ/ОА не связана с повышенным риском потери трансплантата или с повышенной смертностью. Этот факт также подтверждается недавним анализом UNOS, включающим всех детей-реципиентов печеночного трансплантата.¹⁶

Таким образом, более широкое использование частичной трансплантации печени среди детей с НЦМ/OA может стать еще одним способом оптимизации использования органов от мертвого донора и исключения задержки проведения трансплантации печени таким детям.

Сторонники трансплантации печени для пациентов с НЦМ и OA, как правило, рекомендуют проводить трансплантацию в раннем возрасте, чтобы снизить уровень заболеваемости и смертности от эпизодов метаболической декомпенсации в будущем.¹⁷⁻¹⁹ В нашем анализе восемь детей умерли в ожидании трансплантации, что подчеркивает потенциально летальный характер подобных нарушений. В последних указаниях экспертного консилиума рекомендовано проводить трансплантацию печени пациентам в возрасте от 3 до 12 месяцев только в случае, если ребенок весит более 5 кг.⁵ По нашим данным, дети, подвергающиеся трансплантации в самом раннем возрасте, имеют высокий риск потери трансплантата, и зачастую это связано с технически сложным анастомозом сосудов и последующим тромбозом у маленьких детей. Уровень посттрансплантационной смертности в целом является низким, однако он выше у детей младшего возраста. Подобный риск характерен не только для детей с НЦМ/OA, но, при этом, он поднимает интересные вопросы об оптимальных сроках проведения трансплантации в этой группе. Однако данный вывод может являться лишь ошибкой выборки, так как дети со значительными неврологическими повреждениями или другими системными нарушениями, проявившимися с возрастом, могли не подвергаться операции по трансплантации печени.

Интересно отметить, что возраст и вес на момент трансплантации, а также диагноз в группе НЦМ/OA (НЦМ по сравнению с OA и БМКС) не являлись важными предикторами посттрансплантационной потери трансплантата или высокой смертности при многофакторном анализе. Данный факт говорит о том, что центры трансплантации могут найти оптимальное сочетание возраста, роста и веса пациента, а также его диагноза при принятии решений о том, когда выполнять трансплантацию детям с НЦМ/OA. Например, мы обнаружили, что детям с БМКС, как правило, проводят трансплантацию значительно позже, чем детям с другими типами OA или НЦМ, однако при длительном наблюдении распространенность задержек развития среди таких детей была значительно ниже. Интересно, что при выполнении анализа по возрасту и другим переменным, БМКС ассоциировалось с лучшей приживаемостью трансплантата или выживаемостью пациентов. В настоящее время при приоритизации UNOS не проводит различий между БМКС и другими типами OA, однако наш анализ показывает, что принятие решений об оптимальном возрасте для трансплантации отличается на региональном уровне. Для оптимизации политики приоритизации этих родственников, но биохимически и клинически различных нарушений, необходимы дальнейшие исследования и обсуждения.

Латиноамериканское происхождение оказалось единственным значимым предиктором потери трансплантата и смертности при многофакторном анализе. Мы не смогли определить, почему у реципиентов печеночного трансплантата с от мертвого донора НМЦ/OA, имевших латиноамериканское происхождение, наблюдался повышенный риск потери трансплантата и уровень смертности. Различия между пациентами с НЦМ и пациентами с OA, выявленные при многофакторном анализе, с учетом этнической принадлежности, возраста на момент трансплантации, региона, вида страхования, а также других переменных, не объясняют эту закономерность.

Наш анализ повторяет предыдущее одноцентровое исследование, показавшее, что задержки в развитии характерны для пациентов с НЦМ/OA после трансплантации печени, и что трансплантация печени приостанавливает, но не нивелирует сопутствующие задержки психомоторного развития.^{14,20,21} Одним из показаний к ранней трансплантации печени у пациентов с НЦМ/OA как раз является предотвращение таких задержек в развитии. Во время наблюдения риск задержки в развитии внутри группы пациентов с НЦМ/OA существенно варьировался: у детей с БМКС риск был низким, тогда как дети с другими типами OA имели наибольший риск возникновения задержки. Тем не менее, при анализе согласно диагнозу, наши данные показали, что более младший возраст при трансплантации не уменьшает распространенность задержек психомоторного развития при длительном наблюдении.

К сожалению, база данных UNOS не включает в себя информацию о предтрансплантационной тяжести НЦМ/OA и факторы, связанные с развитием риска задержки в развитии (например, пиковый уровень концентрации аммиака или количество эпизодов декомпенсации/госпитализаций). Нам не хватало исходных данных о детях младшего возраста, также отсутствовали дополнительные данные в записях о последующем наблюдении. Таким образом, мы не смогли оценить, являлась ли ранняя трансплантация выбором для детей с наиболее плохими показателями, и предотвращала ли она ухудшение долгосрочных результатов. При рассмотрении основных данных UNOS и анкетирования при последующем наблюдении вопросы по задержке развития носят довольно субъективный характер; процесс оценки не имеет строгого стандарта, единого для всех центров трансплантации.

Для оценки нейрокогнитивных преимуществ ранней трансплантации печени было бы полезно вести дальнейшие перспективные исследования с более стандартизированной системой тестирования. Сравнение посттрансплантационной группы с текущей группой детей с НЦМ/OA, не подвергавшихся трансплантации печени, также улучшит наше понимание нейрорепродукторного потенциала трансплантации печени, хотя мы признаем, что контролировать тяжесть заболевания будет крайне трудно. Более подробное наблюдение за нейрокогнитивным развитием также может помочь определить, снижает ли ранняя трансплантация печени у пациентов с НЦМ/OA распространенность задержек в развитии и функциональных ограничений в долгосрочной перспективе, а не только выявить способность к их стабилизации, как было отмечено в нашем анализе.

Другим ограничением нашего исследовательского анализа являлся также его ретроспективный характер. Размер выборки был относительно небольшим при небольшом количестве летальных исходов после трансплантации. Мы были ограничены объемом факторов риска и результатов, представленным в базе данных UNOS. Из-за особенностей присвоения кода диагноза в базе данных мы не могли отдельно анализировать исходы по каждому заболеванию в выборке пациентов с НЦМ/OA. На основании данных UNOS, по-прежнему трудно объективно оценить качество донорских органов, предоставляемых детям-реципиентам печеночного трансплантата, поскольку не существует донорского индекса риска для педиатрических трансплантаций.²² Мы также не располагали данными о предложениях для детей, находящихся в листе ожидания. Таким образом, наша работа может дать лишь ограниченные представления о том, отличается ли процесс принятия решений о трансплантации предложенного органа у детей с НЦМ/OA, подвергающихся трансплантации, от трансплантации по другим показаниям. В нашем анализе мы также не контролировали количество трансплантаций в конкретных центрах и специфичность проведения операций по трансплантации печени детям с НЦМ/OA, которые отличаются по регионам, как было описано в работе.

Данный анализ представляет исследование самой масштабной и полной выборки детей с НЦМ/OA, перенесших трансплантацию.

Анализ подтверждает высокий уровень приживаемости трансплантата и выживаемости пациентов после трансплантации, но все же необходимы дальнейшие исследования для изучения рисков и преимуществ ранней трансплантации. Ранняя трансплантация печени детям с НЦМ/ОА в идеале сводит к минимуму риск смертности и максимально увеличивает потенциал развития их нервной системы, но при всем при этом, для принятия оптимального решения в отношении данной группы пациентов необходимо учитывать риски, связанные с трансплантацией.

Оригинал: <http://www.nucdf.org/documents/PeritoUCDLivertransplant.pdf>

Перевод: <https://proflingva.ru/>