

ЛАТЫПОВ РОБЕРТ АЛЬБЕРТОВИЧ

СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Готье Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Гранов Дмитрий Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахаладзе Гурам Германович - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр ретгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «17» декабря 2019 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан « ____ »

2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета Д 208.055.01
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Впервые в 1988 г. R. Pichlmaug успешно имплементировал идею «разделения» целого трансплантата печени для одновременного использования у двух реципиентов (ребенка и взрослого пациента) [Vagefi P., 2014, Zamora-Valdes D., 2017]. Позже, по аналогичной методике были получены анатомические долевыe трансплантаты для возможности пересадки двум взрослым реципиентам, тем самым продемонстрировав техническую выполнимость сплит-трансплантации печени как взрослым, так и детям [Memeo R., 2015]. В настоящее время опыт трансплантации фрагментов печени от посмертного донора, накопленный за последние 30 лет, показывает результаты не хуже, чем при долевой трансплантации от прижизненного донора, благодаря совершенствованию как хирургических подходов, так и более оптимальной селекции потенциальной пары донор-реципиент [Mogul D., 2018]. Мировой опыт показал, что предпочтительным методом является разделение целого трансплантата печени на левый латеральный сектор (ЛЛС) и расширенную правую долю (РПД), в связи с лучшими послеоперационными результатами [Lauterio A., 2015, Ross M., 2017].

Согласно Всемирному трансплантационному регистру и данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно выполняется более 27 тысяч трансплантаций печени, из которых сплит-трансплантация составляет всего лишь 1-4% [Kim W., 2015, Hashimoto K., 2017, Battula N., 2017]. По данным разных стран, популяция посмертных доноров в среднем составляет от 10-12 до 45-47 на миллион населения [Global observatory on donation and transplantation, 2017]. Несмотря на усилия по увеличению возможностей посмертного донорства, общее количество пересадок печени за последние 10 лет остается примерно одинаковым. При этом число реципиентов в «листе ожидания» увеличивается с каждым годом [Elnaggar A., 2018]. Также согласно данным Северо-Американского регистра UNOS/OPTN (United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network) в 2004 году из общего количества потенциальных донорских органов печени не было использовано 14,8% трансплантатов [Fayek S., 2016], а к 2014 году этот показатель вырос до 25,7%, что в свою очередь также снижает возможность осуществления сплит-трансплантации печени [Perito E., 2019]. Данная тенденция является многофакторной. Прежде всего, это связано с увеличением средней продолжительности жизни, а также большей распространенности ожирения, сахарного диабета и гипертонической болезни среди современного населения [Orman E., 2013]. Следующим фактором является увеличение общего внимания общественности на результаты трансплантационных программ, что влечет меньшее использование доноров с расширенными критериями для получения более лучших пострасплантационных показателей [Howard R., 2009]. На сегодняшний день самым большим опытом в области сплит-трансплантации печени обладает Европа,

в частности, Великобритания, Франция и Италия, где данный вид хирургической помощи является довольно частой опцией [Angelico R., 2018].

Согласно UNOS смертность в период ожидания среди детей до 3-х лет достоверно выше, чем у взрослой категории реципиентов [Hsu E., 2017, Moussaoui D., 2017, Mogul D., 2019]. Данная проблема у детей в РФ решена за счет выполнения родственной трансплантации, а сплит-трансплантация печени является дополнительной опцией при отсутствии родственного прижизненного донора.

В Российской Федерации впервые методика «сплит» была применена группой хирургов под руководством С.В. Готье в 2008 г. [Готье С., 2014]. На сегодняшний день в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова») в период с 2008 по 2018 гг. выполнено 24 сплит-трансплантации печени 48 реципиентам, что является наибольшим опытом применения методики в нашей стране.

Хирургические принципы разделения печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, а также клиническое обоснование применимости данной методики является актуальной научно-исследовательской задачей.

Цель исследования

Определение достаточных и необходимых условий для успешного выполнения сплит-трансплантации печени реципиентам детского возраста и взрослым.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм отбора посмертных доноров для проведения разделения печени с получением двух функциональных трансплантатов.
2. Оптимизировать хирургическую технику выполнения сплит-трансплантации печени на левый латеральный сектор и расширенную правую долю.
3. Провести сравнительный анализ результатов трансплантации левого латерального сектора печени от посмертного донора с родственной трансплантацией левого латерального сектора печени.
4. Провести сравнительный анализ результатов трансплантации расширенной правой доли полученной методикой сплит-трансплантации с родственной трансплантацией правой доли печени.
5. Оценить отдаленные результаты выживаемости после сплит-трансплантации печени.

Научная новизна

Впервые проведен анализ ближайших и отдаленных результатов серий сплит-трансплантации печени у детей и взрослых реципиентов, выполненных по единой методике в условиях одного центра.

На основании анализа литературных данных и собственного клинического опыта впервые проведена систематизация показаний и противопоказаний к проведению сплит-трансплантации печени.

Это первое клиническое исследование в отечественной трансплантологии, в котором проанализированы факторы, влияющие на клинические и хирургические аспекты сплит-трансплантации печени, а так же оценена безопасность и эффективность метода разделения на ЛЛС и РПД.

Практическая значимость

В работе предложен алгоритм поэтапной комплексной оценки потенциальных доноров со смертью головного мозга для определения возможности проведения сплит-трансплантации печени.

Разработаны хирургические подходы к осуществлению оперативных вмешательств у посмертного донора и реципиента.

Разработаны практические рекомендации по ведению реципиентов после сплит-трансплантации печени.

Сформулированы критерии отбора потенциальных реципиентов и способов по минимизации и устранению возможных периоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Предлагаемый алгоритм комплексной этапной оценки потенциальных доноров со смертью головного мозга позволяет с эффективно и безопасно получать фрагментированные печеночные графты для проведения сплит-трансплантации детям и взрослым.

2. Разделение печени посмертного донора на расширенную правую долю и левый латеральный сектор является достаточно простым и безопасным и позволяет достичь наилучших результатов при трансплантации каждого из графтов. Выбор способ разделения (*in situ/ex situ*) не оказывает существенного влияния на результат и определяется интраоперационными условиями.

3. Трансплантация фрагментов разделенной печени посмертного донора позволяет достигать результатов, сопоставимых с трансплантацией фрагментов печени от прижизненного донора.

4. Каждый трансплантат печени посмертного донора следует рассматривать с точки зрения возможности выполнения сплит-трансплантации печени, что позволяет увеличить пул донорских органов.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (88 реципиентов фрагментов печени) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 года на объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2016 г.), III Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 2017г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.).

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка инновационных технологий и патогенетическое обоснование эффективности трансплантации печени детям» (2015-2017 гг.), «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения №2 (педиатрической трансплантации), отделения хирургического отделения №1 (трансплантации печени и почки), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Принимал непосредственное участие в отборе доноров со смертью головного мозга и подготовке реципиентов. Выезжал в составе хирургических бригад на изъятие органов, имеет опыт самостоятельного разделения печени на сохраненном кровообращении у посмертных доноров (методика *in situ*), самостоятельно выполнял отдельные этапы трансплантации печени. Проводил послеоперационное лечение реципиентов печени. Разработал алгоритм селекции посмертных доноров для реализации сплит-трансплантации печени. Самостоятельно осуществлял обработку полученных результатов с применением статистических методов анализа.

Публикации

По материалам исследования опубликованы 6 научных работ, из них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 работы в зарубежной печати. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, шести выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 13 отечественных и 122 зарубежных источников. Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С февраля 2008 по август 2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» проведено 24 сплит-трансплантации печени, в результате которых 48 реципиентам были имплантированы фрагментированные печеночные трансплантаты (рисунок 1). В основном применялась «классическая» методика разделения печени на левый латеральный сектор (II-III сегменты) и расширенную правую долю (I,IV-VIII сегменты). В двух случаях - методика разделения печени на две анатомические доли («full-split»). Ввиду малого количества наблюдений, реципиенты долевых сплит-трансплантатов были исключены из нашего исследования.

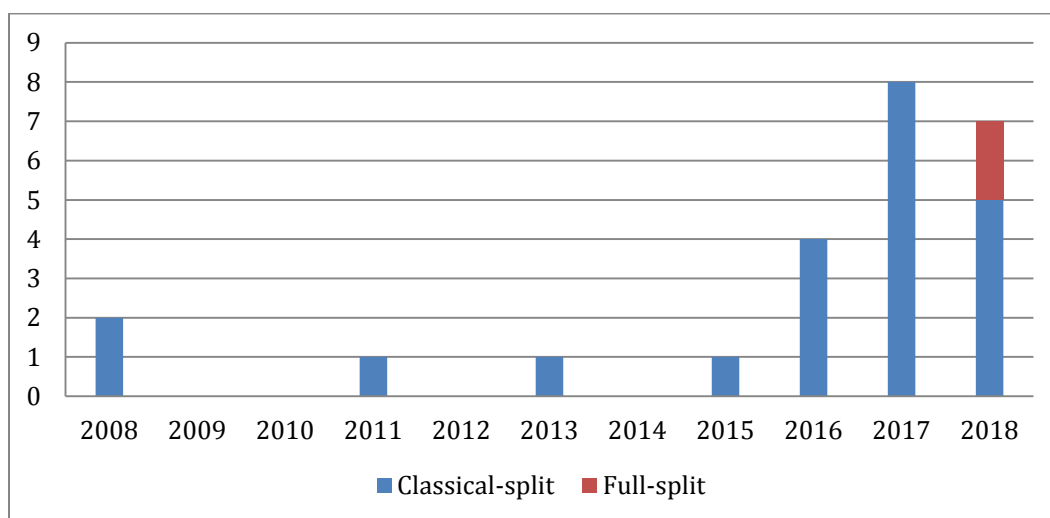


Рисунок 1 – Количество выполненных сплит-трансплантаций печени по годам

Classical-split - разделение печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю; *Full-split* - разделение печени на две анатомические доли

Таким образом, в исследование включено 44 пациента, которым в период с февраля 2008 года по август 2018 года была выполнена сплит-трансплантация печени по «классической» методике то есть разделение целого печеночного трансплантата на ЛЛС и РПД.

Для получения максимальной однородности групп проведен метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching) в отношении: 1:1, где каждому реципиенту сплит-ЛЛС, подобран реципиент с родственным трансплантатом ЛЛС, а реципиенту РПД, подобран реципиент с родственным трансплантатом ПД. Для этого применялась логистическая регрессия на основании пола, возраста, массы тела, диагноза, баллов PELD/MELD, года проведения операции, наличия/отсутствия предыдущих операций). В результате чего сформированы следующие группы пациентов:

Исследуемые:

- Группа сплит-ЛЛС – реципиенты получившие левосторонний латеральный сектор печени от посмертного донора: n= 22

- Группа сплит-РПД – реципиенты получившие трансплантат расширенной правой доли печени от посмертного донора: n= 22

Контрольные:

- Группа родств. ЛЛС – реципиенты получившие левосторонний латеральный сектор печени от родственного донора: n= 22

- Группа родств. ПД– реципиенты получившие трансплантат правой доли печени от родственного донора: n= 22

Отбор реципиентов на трансплантацию, а также их последующее обследование и лечение проводились в хирургическом отделении № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. При отборе, помимо общеклинических клинко-лабораторных данных, учитывались: вес реципиента, линейный передне-задний размер брюшной полости реципиента (для реципиентов ЛЛС), клинический статус реципиента (оценка по шкале PELD/MELD), наличие сопутствующих заболеваний и при необходимости их терапия, анализ на лимфоцитотоксическую пробу и HLA-типирование.

После трансплантации все реципиенты со «сплит-трансплантатами» получали комбинированную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолата мофетила/микофенолова кислота и метилпреднизолон.

Анализ полученных данных производили с использованием программ для компьютеров: SPSS V 23.0, Microsoft Office Excel (MicroSoft, США). Данные представлены как медиана, интерквартильный размах с указанием минимальных и максимальных значений, либо как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для сравнения переменных в исследуемых группах использовался U-тест Мана-Уитни, а также t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Также в работу исследования включены этапы селекции посмертных доноров, включающие начальную оценку (анамнез, росто-весовые данные, основные лабораторные показатели); общую оценку (детальное лабораторно-инструментальное обследование с выяснением относительных и абсолютных противопоказаний к проведению сплит-методики); интраоперационную оценку пригодности печени к проведению сплит-методики на ЛЛС и РПД; описана хирургическая техника разделения целого трансплантата печени на ЛЛС и РПД с применением методик *In situ* и *Ex Situ*. Во всех случаях операция у посмертного донора осуществлялась по принципам мультиорганной эксплантации. Приоритетным являлась методика *in situ* - 16 разделений; по методике *ex situ* выполнено 6 разделений.

Хирургическая техника эксплантации печени у посмертного донора

Разделение печени по методике In situ

После проведения этапов диссекции с мобилизацией брюшного отдела НПВ и аорты (стандартная подготовка к канюляции и реперфузии), проводилась последовательная мобилизация левой доли печени, основания круглой связки и портальных ветвей дренирующих 1 сегмент печени. Далее мобилизовывались левая печеночная артерия и левая воротная вена до бифуркации. По окончании мобилизации выполнялся «хэнгинг-маневр». Перед началом разделения паренхимы печени выполнялась предварительная разметка области резекции коагулятором (на 0,5-1 см правее серповидной связки до области бифуркации сосудов) (рисунок 2-А, Б). Во время разделения паренхимы использовалась биполярная электрокоагуляция с орошением области резекции 0,9% раствором натрия хлорида (рисунок 2В), что обеспечивало хороший гемостаз и надежный струп раневой поверхности (рисунок 2Г). Сосудистые структуры, встречающиеся в плоскости резекции, перевязывались и пересекались. Для профилактики термического повреждения желчных протоков II, III-го сегментов, разделение в области портальной пластинки проводилось «холодным» путем.

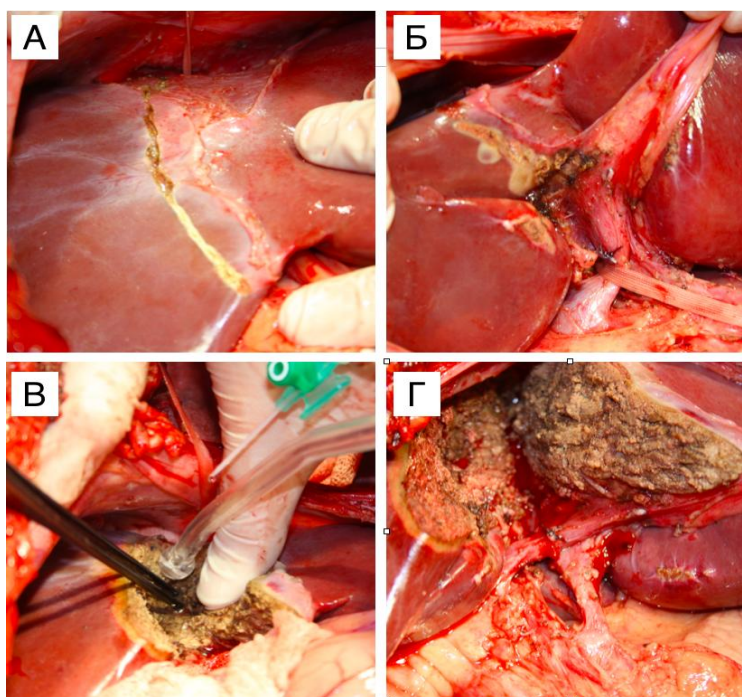


Рисунок 2 – Основные этапы разделения по методике in situ: А – линия резекции; Б – проведение «хэнгинг-маневра»; В – процесс разделения паренхимы; Г – разделение паренхимы до портальной пластинки

После разделения паренхимы и пересечения протоков печень отмывали по стандартному принципу – через канюлю, установленную в аорте. После отмывки, левая печеночная артерия перевязывалась и пересекалась выше бифуркации, на левую ветвь воротной вены (выше бифуркации) и левую печеночную вену, в поперечном направлении, накладывались сосудистые зажимы с последующим их пересечением, предварительно сохранив небольшую культю (2-3 мм от края бранш зажима). После изъятия трансплантата ЛЛС, культы сосудов ушивались над зажимами. Доставленные в клинику трансплантаты, на препаровочном

столике, повторно перфузировались через воротные вены, НТК Кустадиолом: ЛЛС – 1 л, РПД – 2 л. Также повторно отмывалось артериальное русло (физиологический раствор 50 мл + 2,5 тысяч единиц гепарина): для ЛЛС – 150 мл, для РПД – 200 мл.

Разделение печени по методике Ex situ

После стандартной эксплантации, разделение на ЛЛС и РПД проводилось на препаровочном столике. Основные этапы отражены на рисунке 3.

Диссекция сосудов производилась исключительно «холодным» путем, технически – аналогично методике *in situ* (см. выше), с выполнением «хэнгинг-маневра» (рисунок 3А). Разделение проводилось биполярной коагуляцией (рисунок 3Б) и/или ультразвуковой диссекции (CUSA, Soring). После разделения паренхимы печени, на портальную пластинку (ближе к краю фрагмента РПД) накладывался сосудистый зажим (рисунок 3В), с последующим ее пересечением, оставшаяся культя портальной пластинки, ушивалась на стороне РПД. Сосудистые структуры максимальной длины, аналогично методике *in situ*, сохранялись с трансплантатом РПД.

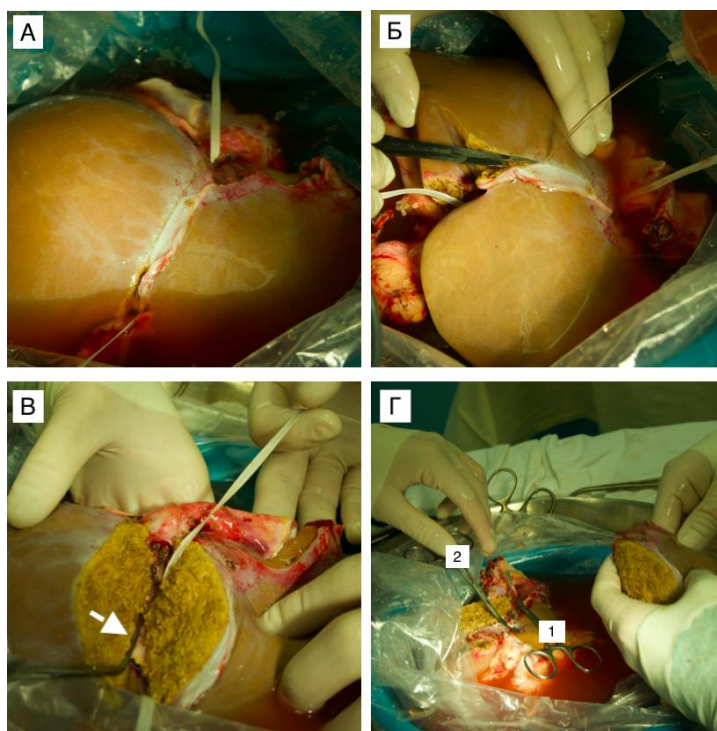


Рисунок 3 - Разделение печени ex situ на ЛЛС и РПД. А – проведение «хэнгинг-маневра»; Б – начало разделения паренхимы; В – наложение сосудистого зажима на портальную пластинку (указано стрелкой), после разделения паренхимы; Г – получение фрагментов ЛЛС и РПД (сосудистые зажимы со стороны РПД, на культе левой печеночной вены (1) и культе левой воротной вены (2))

Левая доленая артерия перевязывалась и пересекалась выше места бифуркации, на левую воротную и левую печеночную вену накладывались сосудистые зажимы в поперечном направлении (рисунок 3Г), с последующим пересечением (на 2-3 мм выше бранш зажима) и ушиванием культи над зажимами (со стороны РПД). Контрольная визуализация протоков 2-3 сегментов осуществлялась введением в их просвет бужа. Получившиеся два фрагментированных трансплантата повторно перфузировались по аналогии с методикой *in situ*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика посмертных доноров

Среди посмертных доноров фрагментов печени было 19 мужчин и 3 женщины, со средним возрастом - 32,4 года ($\pm 8,3$). Среднее значение ИМТ составляло 25,7 кг/м² ($\pm 2,9$). Основные причины смерти головного мозга были черепно-мозговые травмы (n=14; 59%), в остальных случаях - острые нарушения мозгового кровообращения (n=8; 41%). Все посмертные доноры имели идентичную или совместимую группу крови по системе АВ0 с реципиентами. На день эксплантации средний уровень АЛТ находился в пределах 32 МЕ/л ($\pm 17,7$), АСТ – 45,5 МЕ/л ($\pm 33,5$), общий билирубин -11,3 мкмоль/л ($\pm 8,3$), уровень натрия - 150 ммоль/л ($\pm 7,1$). Максимальное пребывание доноров в ОРИТ составило 12 суток (в одном случае), в среднем нахождение в отделении реанимации колебалось в пределах 3-4-х суток. Ультразвуковая картина печени на этапе оценки в основном считалась удовлетворительной (77,3%), у 4-х доноров отмечалась умеренная гиперэхогенность паренхимы печени. Учитывая наличие у них остальных показателей в пределах нормы, данное обстоятельство не являлось поводом к исключению этих доноров из протокола селекции. Кардиотоническая и вазопрессорная поддержка осуществлялась за счет допамина и норадреналина. У доноров, чья гемодинамика требовала вазопрессорной и кардиотонической поддержки, во всех случаях использовался норадреналин в небольших/умеренных дозах. Максимальная дозировка норадреналина составляла 900 нг/кг/мин, допамина - 10 мкг/кг/мин. Биопсия печени у посмертных доноров проводилась в 14 из 22 случаев. По результатам ретроспективного анализа, фиброз печени отсутствовал в 50% случаев (n=7), фиброз в стадии F1 составил 21,4% (n=3), в стадии F2 – 28,6% (n=4).

Методика «сплит» применялась только у доноров с установленным диагнозом «смерть головного мозга» в условиях сохраняющегося кровообращения. У асистолических доноров эксплантация печени не проводилась.

Разделение паренхимы печени в большинстве случаев начиналось по методике «*In situ*» (в 20 из 22). Из 20 случаев в 16 удалось полностью провести транссекцию на сохраненном кровообращении. В 4-х случаях конверсия на «*ex situ*» произошла в связи с нестабильностью гемодинамики в процессе разделения паренхимы печени. В 2 случаях методика «*Ex situ*» рассматривалась изначально.

Проанализировав мировой и основываясь на личном опыте, был разработан собственный алгоритм селекции посмертных доноров для проведения сплит-методики (рисунок 4).

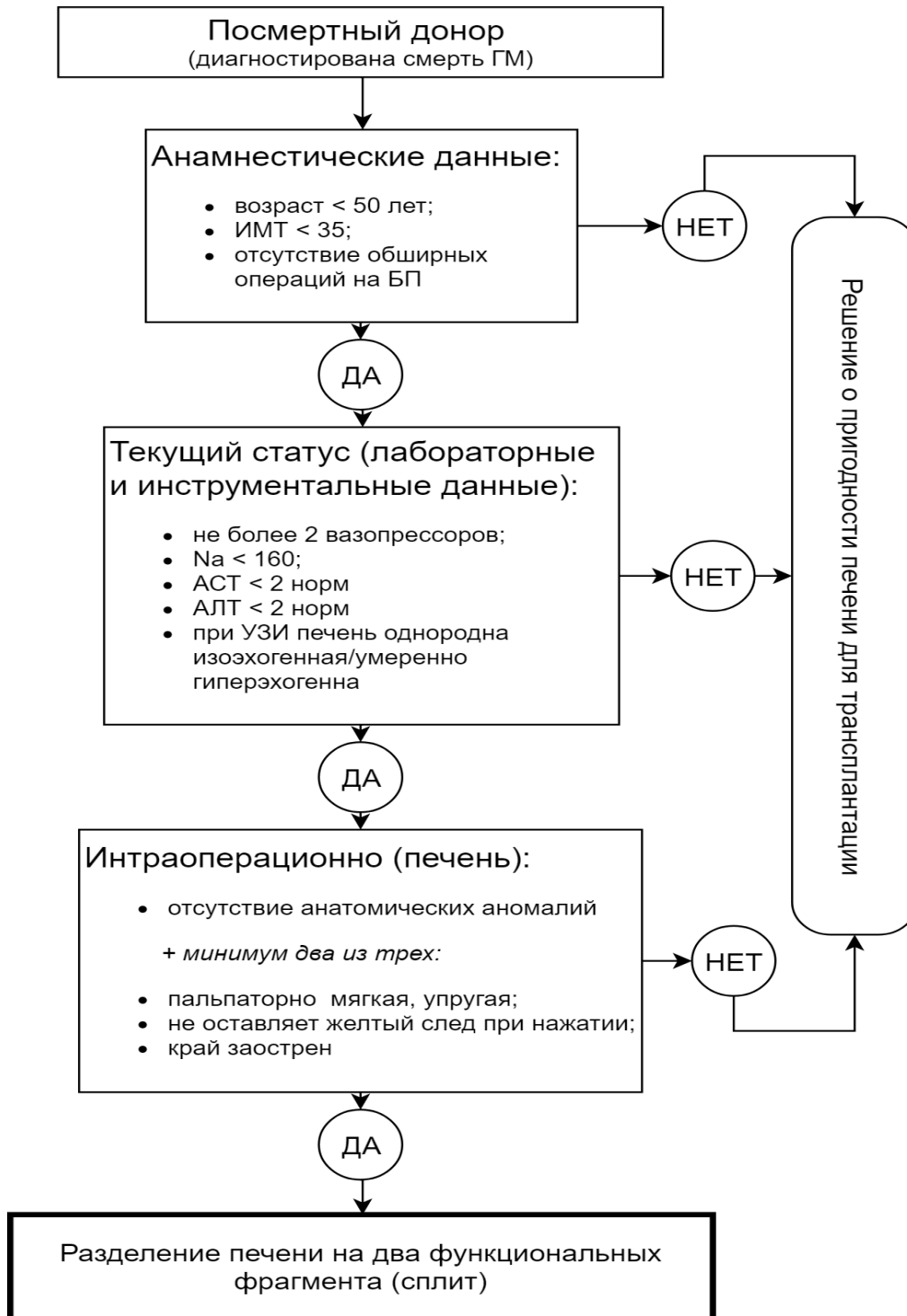


Рисунок 4 - Алгоритм комплексной поэтапной селекции доноров со смертью головного мозга для оценки пригодности печени к проведению сплит-методики

Благодаря этому алгоритму качество паренхимы печени во всех наблюдениях удовлетворяло потребностям реципиентов и не было зафиксировано ни одного случая печеночной недостаточности у реципиентов в послеоперационном периоде за исключением дисфункций, обусловленных техническими трудностями (ретрансплантация) при реконструкции сосудов.

Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп реципиентов левостороннего латерального сектора печени

В исследуемую и контрольную группу вошли по 22 реципиента, которым была выполнена трансплантация ЛЛС печени от посмертных и родственных доноров. Сравнительная характеристика отражена в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика реципиентов левостороннего латерального сектора печени в исследуемой и контрольной группах

Параметр	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение <i>p</i>
Возраст, (ср.знач. ± станд. откл.), мес	22,1±23,1	13,9±9,5	0,136
Пол, муж/жен	9/13	10/12	0,76
Масса тела (ср.знач. ± станд. откл.), кг	8,9±3,4	8±2,4	0,318
<i>Диагноз, n (%)</i>			
Атрезия ЖВП	11 (50)	12 (54,6)	0,76
Дисф. трансп-та	4 (18,4)	0	0,036
Болезнь Кароли	3 (13,2)	2 (9,1)	0,63
Гистиоцитоз	1 (4,6)	0	0,31
Болезнь Байлера	1 (4,6)	5 (22,5)	0,08
Дефицит α-1-АТ	1 (4,6)	0	0,31
Синдром Аллажиля	1 (4,6)	1 (4,6)	>0,99
Гепатобластома	0	1 (4,6)	0,31
АИГ	0	1 (4,6)	0,31
PELD (ср.знач. ± станд. откл.)	19,2±11,2	19,9±9,4	0,828
Предшествующие операции на ОБП, n (%)	13 (59,2)	12 (54,6)	0,76
GRWR (ср.знач. ± станд. откл.), %	4,1±1,3	3,9±0,8	0,279
Масса трансплантата (ср.знач. ± станд. откл.), г	331±64,3	285±51,4	0,012

Проведение псевдорандомизации (PSM) позволило сделать группы максимально эквивалентными (достоверной разницы не получено ни по одному из параметров).

Сравнительный анализ послеоперационных результатов и выживаемости в исследуемой и контрольной группах реципиентов левостороннего латерального сектора печени

Среднее время холодовой ишемии в группе сплит-ЛЛС составило 270,2 мин. (±123,3 мин), максимальное время (в одном случае) составило почти 11 часов (орган был изъят и транспортирован из другого города, после чего разделение проведено по методике *ex situ* в нашем Центре. В таблице 2 суммированы данные по основным лабораторным показателям, отражающих степень ишемически-реперфузионного поражения, а также динамику восстановления трансплантата, то есть нормализацию показателей.

Таблица 2 - Основные лабораторные показатели реципиентов левостороннего латерального сектора печени в послеоперационном периоде

Лабораторные показатели	Послеоперационные сутки	Исследуемая группа (Сплит ЛЛС)	Контрольная группа (Родств. ЛЛС)	Значение <i>p</i>
АЛТ, МЕ/л	1	959,9 ± 313,5	688,4 ± 241,7	0,143
	7	208,2 ± 69,9	229,9 ± 34,9	0,091
	14	81,1 ± 35,1	81,1 ± 26,7	0,835
	21	52,7 ± 22,6	58,4 ± 29,4	0,837
АСТ, МЕ/л	1	1355,4 ± 812,7	699,5 ± 415	0,029
	7	127,5 ± 63,6	147,2 ± 32,6	0,059
	14	61,8 ± 20,5	55,7 ± 19,14	0,647
	21	49,2 ± 19,5	47,2 ± 19,6	0,837
Общий билирубин, мкмоль/л	1	187,1 ± 57,3	190 ± 75,3	0,876
	7	127,1 ± 51,6	115,6 ± 41,3	0,971
	14	75,8 ± 52,1	55,8 ± 17,2	0,759
	21	26,2 ± 7	33 ± 9,3	0,493
ПТИ, %	1	59,4 ± 3,6	60,4 ± 4,8	0,539
	7	66,6 ± 7,3	69,9 ± 4,3	0,493
	14	74,8 ± 4,7	75,8 ± 3,3	0,857
	21	77,467 ± 5,4	75,2 ± 4,2	0,584
МНО	1	1,8 ± 0,232	1,5 ± 0,1	0,003
	7	1,7 ± 0,4	1,3 ± 0,05	0,045
	14	1,3 ± 0,2	1,24 ± 0,05	0,792
	21	1,2 ± 0,06	1,21 ± 0,05	0,137

По большинству параметров на 1, 7, 14 и 21-е п/о сутки достоверных различий не получено, за исключением уровня АСТ на 1-е п/о ($p = 0,029$). Такие показатели коагулограммы, как ПТИ и МНО отражают функцию трансплантата у пациентов после пересадки печени. Получена достоверная разница по уровню МНО на 1 и 7-е п/о сутки ($p = 0,003$ и $0,045$, соответственно). МНО выше в группе реципиентов со сплит-трансплантатами, что свидетельствует о несколько более медленном восстановлении функции пересаженных фрагментов печени в данной группе.

На основании анализа основных лабораторных параметров в послеоперационном периоде выявлено, что исследуемая группа (сплит-ЛЛС) отличается по уровню маркеров цитолиза на 1-е послеоперационные сутки, а также по динамике восстановления функции трансплантата. Однако к 14-м п/о суткам достоверная разница этих показателей полностью нивелируется, а к 21 п/о суткам достигается нормализация представленных лабораторных параметров.

В таблице 3 представлены осложнения в исследуемой и контрольной группах ЛЛС.

Таблица 3 - Послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах левостороннего латерального сектора

Осложнения	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение <i>p</i>
Сосудистые <i>n</i> , (%)			
Стеноз/тромбоз артерии	2 (9,2)	1 (4,6)	0,55
Тромбоз воротной вены	2 (9,2)	0	0,15
Венозная окклюзия	0	0	-
Билиарные <i>n</i> , %			>0,99
-Стриктура	0	0	-
-Свищ	4 (18,4)	4 (18,4)	>0,99
Инфекционные <i>n</i> , %	6 (27,6)	1 (4,6)	0,052
Другие хирургические <i>n</i> , %			
-Перфорация полого органа	3 (13,8)	0	0,76
-Компартмент-синдром	2 (9,2)	0	0,151
-Внутрибрюшное кровотечение	2 (9,2)	1 (4,6)	0,554

1 и 3-х летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов достоверно не различалась ($p = 0,148$), и составила в исследуемой группе (сплит-ЛЛС) - 77,5%, 77,5%, соответственно; в контрольной группе (родств. ЛЛС) – 88%, 77,5%, соответственно, что отражено на рисунке 5.

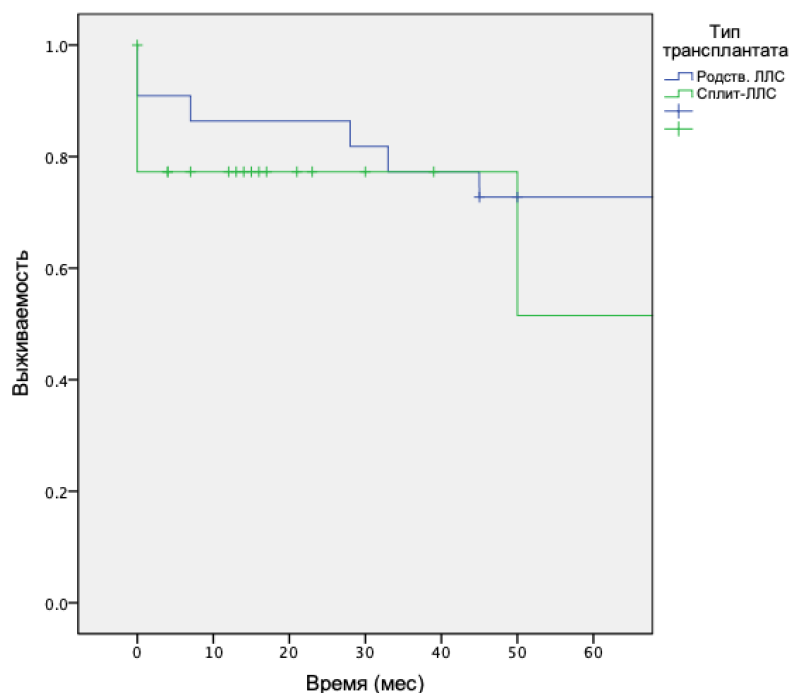


Рисунок 5 - Выживаемость реципиентов и трансплантатов левостороннего латерального сектора печени в исследуемой и контрольной группе

Причинами смерти в исследуемой группе (сплит-ЛЛС) послужили септические состояния, СПОН, ДВС-синдром.

Причинами смерти в контрольной группе (родств. ЛЛС) являлись такие, как развитие ОРДС (на 1-е п/о сутки) и инфекционные осложнения.

Сравнительная характеристика исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) групп реципиентов

В исследуемую группу вошли 22 реципиента, которым была произведена трансплантация РПД печени от посмертных доноров, в контрольную - 22 реципиента с трансплантатами правой доли от прижизненных родственников доноров. Сравнительная характеристика обеих групп отражена в таблице 4.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) групп

Параметр	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение <i>p</i>
Возраст (ср.знач. ± станд. откл.), лет	21,9±17,5	17,9±12,5	0,39
Пол, муж/жен	9/13	11/11	0,55
Масса трансплантата (ср.знач. ± станд. откл.), г	1075,5±127,4	670,5±120,3	<0,001
Вес (ср.знач. ± станд. откл.), кг	45,9±18,8	42,5±17,5	0,53
<i>Диагноз, n (%)</i>			
АИГ	7 (31,7)	11 (50)	0,23
ЦП неясн. этиологии	5 (22,5)	3 (13,6)	0,44
Болезнь Вильсона	2 (9,1)	1 (4,6)	0,56
Гипероксалурия	2 (9,1)	0	0,15
ПСХ	1 (4,6)	3 (13,6)	0,30
Гепатит С	1 (4,6)	0	0,32
Алкогольный ЦП	1 (4,6)	1 (4,6)	>0,99
Болезнь Байлера	1 (4,6)	0	0,32
Муковисцидоз	1 (4,6)	0	0,32
Болезнь Кароли	1 (4,6)	3 (13,6)	0,30
MELD (ср.знач. ± станд. откл.)	15,6±10,2	11,9±8,5	0,19
Предшествующие операции на органах брюшной полости, n (%)	0	2 (9,1)	0,15

Реконструкция нижней полой вены во всех случаях в группе сплит-РПД осуществлялась по бикавальной методике, обвивным непрерывным швом. В группе родств. ПД кавальный анастомоз осуществлялся между культей нативной правой печеночной вены и правой печеночной веной трансплантата. Артериальная и портальная реконструкции не имели различий. В таблице 5 представлены послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах реципиентов.

Таблица 5 - Послеоперационные осложнения у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы

Осложнения	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение <i>p</i>
Сосудистые п, (%)			
Тромбоз артерии	1 (4,6)	0	0,32
Тромбоз воротной вены	1 (4,6)	0	0,32
Венозная окклюзия	0	0	>0,99
Билиарные п, %			
Стриктура	2 (9,2)	0	0,15
Свищ	2 (9,2)	5 (23)	0,12
Хирургические п, %			
Внутрибрюш. кровотечение	2 (9,2)	0	0,15
Другие п, %			
ЖКК	1 (4,6)	0	0,317

Достоверной разницы в послеоперационных осложнениях в обеих группах не выявлено.

Динамика основных лабораторных показателей в послеоперационном периоде отражена в таблице 6.

Таблица 6 - Основные лабораторные показатели у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы

Лабораторные показатели	Послеоперационные сутки	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение <i>p</i>
АЛТ, МЕ/л	1	1424,2 ± 106,2	588,7 ± 106,2	0,002
	7	409,9 ± 149,7	251,4 ± 57,3	0,046
	14	158,5 ± 47,4	115,5 ± 31,4	0,150
	21	71,4 ± 27,8	52,4 ± 12,9	0,837
АСТ, МЕ/л	1	1435 ± 298,3	416,1 ± 82	< 0,001
	7	263 ± 147,7	147,2 ± 32,6	0,719
	14	84,8 ± 36	64,1 ± 16,7	0,857
	21	52,5 ± 28,2	36,7 ± 8,1	0,347
Общий билирубин мкмоль/л	1	82,2 ± 33	104,2 ± 31,1	0,069
	7	52,2 ± 21,5	77,1 ± 28,5	0,203
	14	33,5 ± 13,8	59,5 ± 40,4	0,124
	21	23 ± 8,3	36,5 ± 17,7	0,493
ПТИ, %	1	64 ± 3,6	59,1 ± 3,4	0,114
	7	76,5 ± 4,6	69,5 ± 3,4	0,025
	14	80,7 ± 5	71 ± 3,2	0,003
	21	81 ± 4,6	72,9 ± 5,1	0,069
МНО	1	1,52 ± 0,11	1,26 ± 0,15	0,719
	7	1,25 ± 0,05	1,3 ± 0,09	0,195
	14	1,19 ± 0,05	1,26 ± 0,08	0,251
	21	1,15 ± 0,04	1,24 ± 0,16	0,705

Из таблицы 6 видно, что контрольная и исследуемая группы отличаются степенью цитолитического синдрома в течение 1-й недели после трансплантации ($p = 0,002$; $p = 0,046$), это объясняется наличием более длительной холодовой ишемии, а также компретацией портального кровоснабжения IV сегмента печени, что неизбежно при таком виде операций. Однако к 14 суткам достоверного различия в выраженности цитолитического синдрома нет, а к 21 суткам у абсолютного большинства реципиентов отмечается нормализации показателей. Неоднозначные результаты демонстрирует анализ значений ПТИ и МНО в динамике. Получена достоверная разница по уровню ПТИ на 7 и 14-е послеоперационные сутки ($p = 0,025$; $p = 0,003$), что можно расценить, как косвенное подтверждение гипотезы, высказанной (но не подтвержденной) выше и это является отражением несколько более медленного восстановления функции трансплантата. В то же время не выявлено достоверных различий по уровню МНО в раннем послеоперационном периоде. При этом следует отметить, что ПТИ и МНО являются близкими друг к другу параметрами, так как оба являются производными протромбинового времени.

1 и 3-х летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов в исследуемой (сплит-РПД) и контрольной (родств. ПД) группах имела достоверную разницу ($p = 0,046$); выживаемость в исследуемой группе (сплит-РПД) составила 95 и 80%, соответственно; в контрольной группе (группе родств. ПД) – 95 и 95%, соответственно, (отражено на рисунке 6).

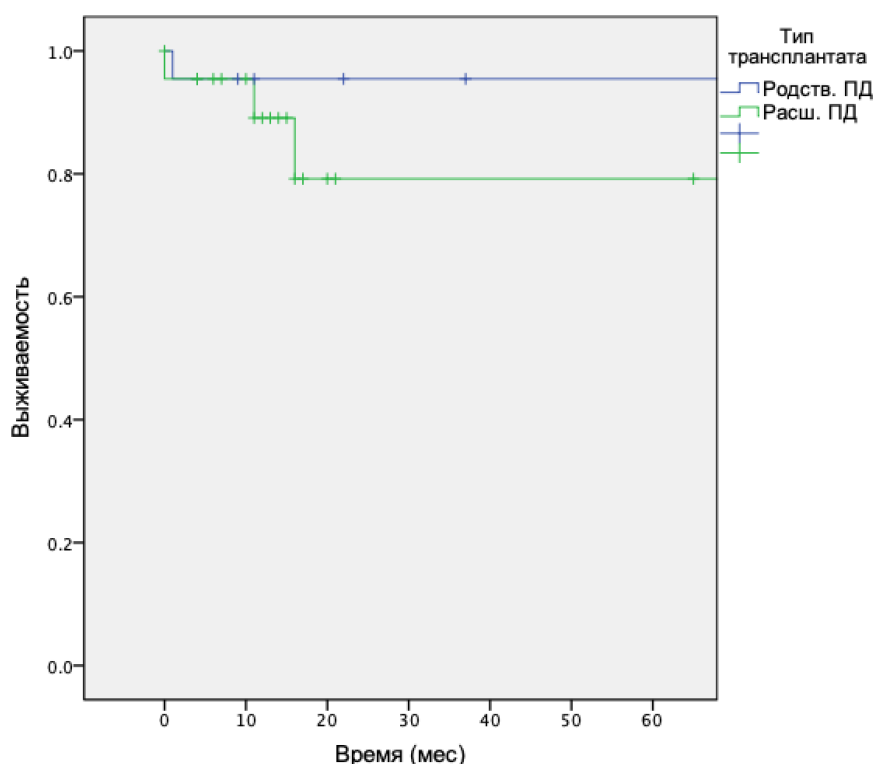


Рисунок 6 - Общая выживаемость реципиентов и трансплантатов в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах

Причинами смерти в группе сплит-РПД являлись такие состояния, как выраженный гепатопульмональный синдром с развитием ОДН и последующей дисфункции трансплантата (на 19 п/о сутки); пневмония с развитием ОРДС (356 п/о сутки); прогрессирующая пневмоцистная пневмония (450 п/о сутки). В контрольной группе (родств. ПД) смерть произошла лишь в одном случае, в исходе желчного затека с развитием перитонита. Смерть наступила на 40-е сутки после трансплантации в результате прогрессирования СПОН в условиях ОРИТ.

В нашей серии 1, 3, 5-ти летняя выживаемость реципиентов, перенесших сплит-трансплантацию печени составили 86,4%, 81,8%, 79,6%, соответственно, что демонстрирует достаточно хорошие результаты. Ниже приведена таблица 7, в которой суммированы данные актуальных зарубежных исследований.

Таблица 7 - Данные крупных мировых исследований в области сплит-трансплантации печени

Транспл. центр	Общ кол-во	Ex/In situ	Выживаемость реципиентов в годах, %				Осложнения, %					
			Взрослые		Дети		Билиарные		Сосудистые		ПНТ	
			1	3	1	3	В	Д	В	Д	В	Д
К.У./ Сан-Франциско/ 1993-2010	106	79/27	93	-	84	-	18	17	7	11	1	1
Аргентина/ 2009-2012	111	100/11	84	78	83	83	18	26	8	12	1	1
К.У./ Лос-Анджелес/ 1993-2006	181	-	72	65	81	80	4,2	2,7	4,2	9,2	6	8
Госпиталь Королевы Елизаветы/ Бирмингем/ 2000-2012	315	307/8	83	80	83	80	25	13	19	12	-	-
МЦИ/ Северная Италия	382	0/382	78	71	-	-	17,6	-	18,4	-	3	-
НМИЦТЮ / Россия	44	6/12	95	80	78	78	18,4	18	9,2	18	0	0

Примечание: К.У. – Калифорнийский университет; МЦИ – мультицентровое исследование; ПНТ-первично нефункционирующий трансплантат

Так, опираясь на представленные выше мировые данные можно с уверенностью сказать, что результаты по выживаемости и осложнениям в представленной серии сопоставимы с результатами ведущих трансплантологических центров США и Европы.

ВЫВОДЫ

1. Разработан алгоритм отбора посмертных доноров для проведения разделения печени с получением двух функциональных трансплантатов, включающий в себя три основных этапа – анамнестические данные, лабораторные/инструментальные критерии и интраоперационная оценка.

2. Оптимизирована хирургическая техника разделения печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, при которой общий ствол печеночной артерии и воротной вены сохраняется с трансплантатом расширенной правой доли, что не является неблагоприятным фактором при сосудистой реконструкции у реципиентов левостороннего латерального сектора, но позволяет избежать трудностей при сосудистой реконструкции у реципиентов расширенной правой доли. Разделение печени *in situ* обеспечивает точное определение сосудистых и билиарных структур, минимизирует риски кровопотери после реперфузии трансплантата. Трансумбиликальный подход является оптимальной техникой разделения печени на левый латеральный сектор и расширенную правую долю.

3. Степень ишемически-реперфузионного синдрома в исследуемой группе реципиентов левостороннего латерального сектора в первые сутки достоверно выше ($p = 0,029$), однако к 14 суткам уровень трансаминаз в исследуемой группе не отличается от контрольной группы левостороннего латерального сектора ($p = 0,837$). Показатели коагулограммы, в частности, МНО у реципиентов исследуемой группы ЛЛС достоверно хуже в течение первой послеоперационной недели ($p = 0,003$ и $0,045$ на 1 и 7 п/о сутки, соответственно). Частота сосудистых, билиарных, инфекционных, и других хирургических осложнений достоверно не различалась, так же как и выживаемость в течение 1-го и 3-го года после трансплантации ($77,5\%$ и $77,5\%$ против 88% и $77,5\%$ соответственно; $p = 0,148$).

4. Степень ишемически-реперфузионного синдрома в исследуемой группе реципиентов с трансплантатом расширенной правой доли в течение первой недели после трансплантации достоверно выше ($p = 0,002$ и $0,046$ на 1 и 7 п/о сутки, соответственно), однако к 14 суткам достоверного различия в выраженности синдрома нет ($p = 0,15$), а к 21 суткам уровень трансаминаз снижается до референсных значений и не отличается от контрольной группы реципиентов с родственным трансплантатом правой доли печени ($p = 0,837$). Показатели коагулограммы у реципиентов исследуемой группы (сплит-РПД) достоверно лучше в течение первых двух послеоперационных недель ($p = 0,025$ и $p = 0,003$ на 7 и 14 п/о сутки, соответственно), а к 21 послеоперационным суткам стабилизируются до референсных значений. Частота сосудистых, билиарных и других хирургических осложнений между двумя группами достоверно не различалась. Выживаемость в течение 1-го и 3-го года после трансплантации достоверно ниже в исследуемой группе реципиентов с трансплантатом расширенной правой доли, в отличие от реципиентов с родственными трансплантатами правой доли (95% и 80% против 95% и 95% соответственно; $p = 0,046$).

5. Результаты одно-, трёх-, пятилетней выживаемости реципиентов после сплит-трансплантации печени составили $86,4\%$, $81,8\%$, $79,6\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе селекции донора для проведения сплит-трансплантации печени необходим комплексный подход с соблюдением всех критериев разработанного алгоритма.
2. С целью визуализации сосудистой анатомии органа для определения возможности разделения печени на два функциональных трансплантата, на этапе селекции необходимо выполнить компьютерную томографию с внутривенным контрастированием.
3. Перед включением в лист ожидания органов от посмертных доноров, реципиенты должны быть полностью проинформированы, как о потенциальных преимуществах фрагментированного трансплантата (для сплит-трансплантации используются идеальные доноры), так и о возможных осложнениях/рисках, связанных с наличием таких трансплантатов.
4. При планировании сплит-трансплантации печени требуется прогнозирование времени холодовой ишемии, которое должно составлять менее 8 часов, однако при определенных условиях (молодой возраст донора, минимальное количество вазопрессорной поддержки, референсные значения лабораторных показателей) допускается более длительное прогнозирование холодовой ишемии до 11 часов.
5. Окончательное решение о проведении сплит-трансплантации печени принимается интраоперационно, после визуальной оценки состояния паренхимы и сосудистой анатомии органа.
6. При подготовке реципиента к операции, с целью снижения периоперационных осложнений, необходимо максимально компенсировать течение болезни, а также уделить большое внимание нутритивному статусу, в частности, у детей с весом менее 5 кг, необходимо увеличить массу тела, минимум до 6-7 кг.
7. При разделении целого трансплантата печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, необходимо согласовать с каждой трансплантационной бригадой, уровень пересечения сосудов, с целью исключения возможных интраоперационных трудностей при выполнении сосудистой реконструкции. По возможности, необходимо оставить длинные сосуды с трансплантатом расширенной правой доли.
8. После разделения паренхимы печени и пересечения желчного протока, отмывку трансплантатов следует выполнять через канюлю, установленную в аорте. После отмывки печени, трансплантат левостороннего латерального сектора эксплантировать путем пересечения левой ветви воротной вены, левой печеночной артерии и левой печеночной вен.
9. При реваскуляризации трансплантата и невозможности использования нативных сосудов реципиента, ввиду их недостаточной длины, повреждением сосудистой стенки (например, при ретрансплантации), а также отсутствия необходимой длины сосудов трансплантата - возможно использование сосудистых графтов, изъятых у того же посмертного донора.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Т. А. Джанбеков, А. Р. Монахов, О. М. Цирульникова, Р. А. Латыпов, Б. Л. Миронков, С. В. Готье Ургентная трансплантация доли печени от АВ0-несовместимого донора пациентке с исходно высоким титром антигрупповых антител и предшествующим хирургическим вмешательством // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т .19. – №4. – С. 34–40.
2. Д. В. Умрик, О. М. Цирульникова, И. А. Милосердов, Р. А. Латыпов, Е. Т. Егорова Опыт эффективной противовирусной терапии у реципиента печени с возвратной HCV-инфекцией 1-го генотипа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т .20. – №4. – С. 54–60.
3. О. М. Цирульникова, Д. В. Умрик, И. А. Милосердов, Е. Т. Егорова, Р. А. Латыпов Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т .20. – №4. – С. 61–68.
4. С. В. Готье, Р. А. Латыпов, А. Р. Монахов Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т .29. – №3. – С. 7–17.
5. Zhilkin, I.; Tsiurulnikova, O.; Monakhov, A.; Pashkova, I.; Silina, O.; Gautier, S.; Meshcheryakov, S.; Latypov, R. Cytomegalovirus Infection After Transplantation in Pediatric Liver Recipients // Transplantation. – 2018. – Vol. 102. – P. S358.
6. Gautier, S.; Monakhov, A.; Kornilov, M.; T.; Dzhanbekov, T.; Latypov, R.; Khizroev, Kh.; Kruglov, D.; Pashkova, I.; Voskanov, M.; Semash, K.; Silina, O. Surgical Aspects of Split Liver Transplantation // Transplantation. – 2018. – Vol. 102. – P. S911.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ИМТ – индекс массы тела
ЛД – левая доля
ЛЛС – левосторонний латеральный сектор
МНО – международное нормализованное отношение
НПВ – нижняя полая вена
ОБП – органы брюшной полости
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПД – правая доля
П/О - послеоперационный
ПТИ – протромбиновый индекс
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
РПД – расширенная правая доля
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ЦП – цирроз печени
CUSA (Cavitation Ultrasound Surgical Aspirator) - кавитационный ультразвуковой хирургический аспиратор
Global observatory on donation and transplantation – Всемирный трансплантационный регистр
GRWR (graft-to-recipient weight ratio) – отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (выражается в процентах)
HLA – лейкоцитарный антиген человека
MELD (Model of End-Stage Liver Disease) - модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у взрослых
PDS (полидиоксанон) – монофиламентный синтетический рассасывающийся шовный материал
PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) - модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у детей
UNOS (United Network for Organ Sharing) - Объединенная сеть по обмену органами в США