

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

ЛАТЫПОВ РОБЕРТ АЛЬБЕРТОВИЧ

**«СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ»**

14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
академик РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор С. В. Готье

Москва - 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)....	12
1.1 Исторические аспекты развития сплит-трансплантации печени.....	13
1.2 Селекция посмертных доноров.....	22
1.3 Оценка пары донор-реципиент.....	23
1.4 Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени.....	24
1.5 Заключение.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	29
2.1 Формирование исследуемых и контрольных групп.....	30
2.2 Селекция потенциальных доноров со смертью головного мозга.....	31
2.2.1 Первичная оценка потенциального донора со смертью головного мозга	32
2.2.2 Общая оценка донора со смертью головного мозга.....	33
2.2.3 Интраоперационная оценка пригодности печени для сплит-трансплантации.....	34
2.3 Хирургическая техника эксплантации печени у посмертного донора.....	36
2.3.1 Разделение печени по методике <i>In situ</i> .....	37
2.3.2 Разделение печени по методике <i>Ex situ</i> .....	43
2.4 Селекция реципиентов.....	45
2.5 Гепатэктомии и методики имплантации фрагментированных трансплантатов.....	47

2.5.1 Техника гепатэктомии и трансплантации левостороннего латерального сектора печени у детей .....	47
2.5.2 Техника гепатэктомии, методика трансплантации правой доли, полученной от прижизненного донора.....	51
2.5.3 Техника гепатэктомии, методика трансплантации расширенной правой доли.....	52
2.6 Обследование, подготовка и хирургическая техника у родственной пары (донор-реципиент).....	53
2.6.1 Хирургическая техника левосторонней латеральной секторэктомии печени у родственного донора.....	54
2.6.2 Правосторонняя гемигепатэктомия у родственного донора .....	54
2.7 Основные этапы ведения послеоперационного периода реципиентов левостороннего латерального сектора и расширенной правой доли печени.....	55
2.8 Статистический анализ результатов исследования .....	57
<b>ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СЕЛЕКЦИИ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ФРАГМЕНТИРОВАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПОСМЕРТНЫХ И РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ .....</b>	<b>58</b>
3.1 Характеристика посмертных доноров .....	58
3.2 Сравнительная характеристика параметров доноров в исследуемой и контрольной группах .....	61
3.3 Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп реципиентов левостороннего латерального сектора печени.....	64
3.3.1 Сравнительный анализ послеоперационных результатов и выживаемости	

в исследуемой и контрольной группах реципиентов левостороннего латерального сектора печени .....	66
3.4 Сравнительная характеристика исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) групп реципиентов .....	76
3.4.1 Сравнительный анализ послеоперационных результатов и выживаемости в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах реципиентов .....	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	86
4.1 Этические аспекты сплит-трансплантации печени .....	95
4.2 Перспективы развития сплит-трансплантации печени .....	96
ВЫВОДЫ .....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Впервые в 1988г. R. Pichlmaug успешно имплементировал идею «разделения» целого трансплантата печени для одновременного использования у двух реципиентов (ребенка и взрослого пациента) [1, 2, 3]. Позже, по аналогичной методике были получены анатомические долевые трансплантаты для возможности пересадки двум взрослым реципиентам, тем самым продемонстрировав техническую выполнимость сплит-трансплантации печени как взрослым, так и детям [4]. 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 [5, 6, 7, 8]. 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 [9, 10].

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% [6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. По данным разных стран, популяция посмертных доноров в среднем составляет от 10-12 до 45-47 на миллион населения [18, 19]. 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 [19, 20]. Также согласно данным Северо-Американского регистра UNOS/OPTN (United Network for Organ Sharing/Organ Procurment and Transplantation Network) в 2004 году из общего количества потенциальных донорских органов печени не было использовано 14,8%

трансплантатов [21], а к 2014 году этот показатель вырос до 25,7%, что в свою очередь также снижает возможность осуществления сплит-трансплантации печени [22]. 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 [23]. 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 [24]. 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 [25].

Согласно UNOS смертность в период ожидания среди детей до 3-х лет достоверно выше, чем у взрослой категории реципиентов [26, 27, 28, 29]. 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. [30]. 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 в Российской Федерации 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 левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю.

### **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 имени 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), хирургического отделения №1 (трансплантации печени и почки) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени 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, принимал участие в разделении 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, пяти 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.

## ГЛАВА 1. СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

### (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

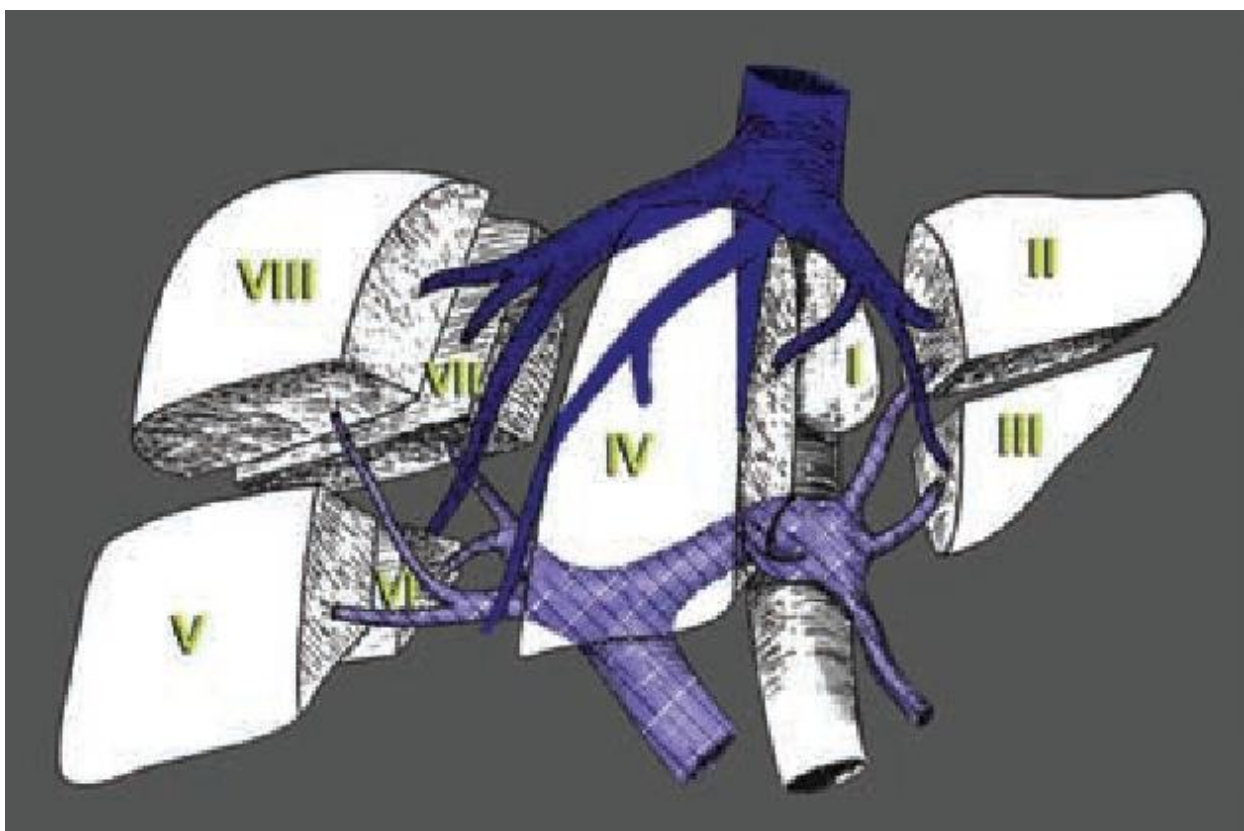
Сплит-трансплантация печени (СТП) – это вариант трансплантации печени от посмертного донора, при котором орган делится на два функциональных трансплантата для одновременной имплантации двум пациентам [31, 32, 33].

Дефицит донорских органов способствовал поиску инновационных путей для увеличения количества трансплантатов [34, 35, 36]. На заре развития детской трансплантации печени успех во много зависел от соотношения размеров целого органа и росто-весовых данных реципиента, тем самым ограничивая возможность трансплантации детям по сравнению со взрослым контингентом [37, 38]. Число детей нуждающихся в трансплантации печени возрастало, что пролонгировало время ожидания органа и соответственно, увеличивало летальность в этой группе реципиентов [34, 39, 40, 41]. Помимо использования фрагментов печени от прижизненных доноров [42], разрабатывались методы уменьшения размера целого трансплантата, основанные на сегментарной анатомии печени [43]. Возможность редукции печени для соответствия объему брюшной полости ребенка значительно увеличила пул донорских органов и количество трансплантаций в детской практике [44]. Этот метод оказался успешным и стал “предтечей” сплит-трансплантации.

Концепция «разделения» одной печени для двух пациентов стала новым прорывом в области трансплантации печени, она нашла признание во многих трансплантационных центрах мира и в настоящее время является востребованной.

## 1.1 Исторические аспекты развития сплит-трансплантации печени

Сегментарная анатомия печени, была впервые описана Couinaud в 1957г. [45, 46] (Рисунок 1).

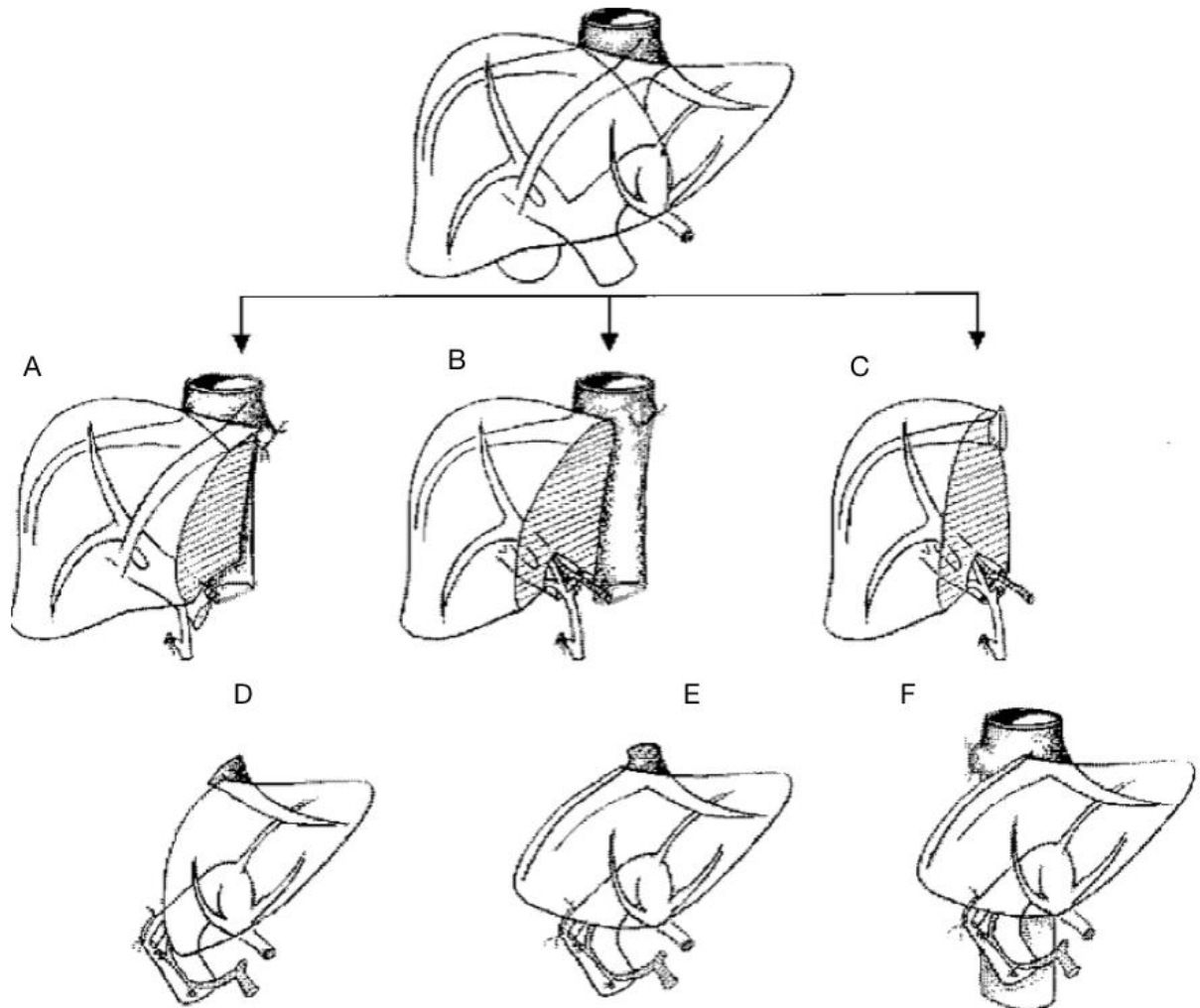


**Рисунок 1 - Сегментарное строение печени по Couinaud [47]**

Это исследование стало основой анатомических резекций печени, что впоследствии оказало влияние и на подходы к трансплантации печени. Впервые, в 1984 году Н. Bismuth и D. Houssin сообщили об использовании редуцированного трансплантата печени у детей [48, 49, 50, 51]. Эта техника быстро нашла свое место в лечении педиатрического контингента больных [52] и сократила смертность в период ожидания трансплантации. Однако, при использовании данного хирургического подхода, оставшийся фрагмент печени становился ненужным и утилизировался [48].

У истоков трансплантации фрагментов печени стояли наши современные соотечественники Э.И. Гальперин и В.И. Шумаков, которые в 1974 первые в мире осуществили гетеротопическую трансплантацию левой доли печени от умершего человека [53, 54].

В 1988 г. R. Pichlmaуr разработал метод разделения целого трансплантата печени, при котором стало возможно использовать оба фрагмента [1, 55, 56, 57]. Границей разделения стала серповидная связка печени (Рисунок 2).



*Примечание: А-расширенная правая доля с сохранением НПВ; В-правая доля с сохранением НПВ; С-правая доля; D-левосторонний латеральный сектор; E-левая доля; F-левая доля с сохранением НПВ.*

### **Рисунок 2 - Виды трансплантатов [58]**

Таким образом, используя современную терминологию, печень была разделена на левый латеральный сектор и расширенную правую долю (Рисунок 2 А, D).

В том же году сразу несколько хирургических школ (три в Европе и одна в США) выполнили свои первые сплит-трансплантации с различными результатами (Таблица 1).

Таблица 1 - Первый опыт сплит-трансплантации печени *ex situ*

Клинический центр/Автор	Даты	Дата публикации результатов	Реципиенты (тип трансплантата, возраст, диагноз)	Исходы: Функция-выживаемость	Линия резекции
Ганновер/ Richtmayer [1]	Февраль 1988	1988	ЛЛС, 2 года, билиарная атрезия  РПД, 63года, первичный билиарный цирроз	Ретранспл-я через 4 месяца- смерть  > 12л	По умбиликальной линии
Париж/ Bismuth [59]	Май 1988	1989	ЛД, 45лет, фульминантная печеночная недостаточность, находился в ОРИТ  ПД, 55лет, фульминантная печеночная недостаточность, находился в ОРИТ	вышел из коме- умер на 20 п/о сутки, сепсис  восстановление печеночной функции- смерть на 45 п/о сутки, ЦМВ- инфекция	По линии Rex- Cantle
Чикаго/ Broelsh [60]	Июль 1988	1990	ЛД, 3 месяца, подострая печеночная недостаточность, находился в ОРИТ  ПД, 7 месяцев, дефицит а1- антитрипсина	Смерть на 2 п/о сутки, нарушение сердечной деятельности  > 12л	По линии Rex- Cantle
Брюссель/ Otte [61]	Ноябрь 1990	1990	ЛЛС, 5 лет, тирозинемия  РПД, 55лет, цирроз печени + хр.отторжение трансплантата почки (симультантная трансплантация печени и почки)	>12л  Смерть на 3 п/о сутки, грибковый сепсис	По умбиликальной линии

*Примечание: ЛЛС-левосторонний латеральный сектор, ЛД-левая доля; ПД-правая доля, РПД-расширенная правая доля, п/о-послеоперационные, ЦМВ-цитомегаловирус, ОРИТ-отделение реанимации и интенсивной терапии*

Первый опыт нельзя назвать достаточно удачным, однако три реципиента фрагментов печени (2 ребенка и один взрослый) прожили более 12 лет (на момент публикации статьи, 2002г.).

При этом, если R. Pichlmaуr (Гамбург, Германия) и J.V. Otte (Брюссель, Бельгия) разделяли печень по серповидной связке (для ребенка и взрослого), то Н. Bismuth (Париж, Франция) и С. Broelsh (Чикаго, США) – по линии Rex-Cantle, то есть на две анатомические доли, что позволяло выполнить трансплантацию двум взрослым реципиентам [1, 59, 61].

Следует отметить, что во всех этих случаях разделение проходило *ex situ*, на препаровочном столике вне организма донора (Рисунок 3).



**Рисунок 3 - Разделение печени по методике *ex situ* [15]**

Данная методика постепенно приобрела популярность. Так, в европейских центрах ко второй половине 90-х годов были выполнены первые серии сплит-трансплантаций *ex situ*, с участием 160 реципиентов (Таблица 2).



**Таблица 2 - Результаты первых серий сплит-трансплантаций печени методом *ex situ* в Европейских центрах**

Страна/ Трансплантационный центр (период проведения трансплантаций)	Число	Взрослые	Дети	% ургентных пациентов	Выживаемость пациентов (%)			Выживаемость трансплантатов (%)		
					Взрослые	Дети	Общая	Взрослые	Дети	Общая
Франция/ клиника Пол-Брюсс (1995г.) [62]	27	26	1	22	-	-	79	-	-	78
Великобритания/ госпиталь Королевского колледжа (1988-1996гг.) [63]	41	15	26	12	-	-	90	-	-	88
Франция/ госпиталь Коша [64]	16	6	10	75	-	-	75	-	-	69
Бельгия/ клиника Сент-Люк (1988-1999гг.)	53	23	30	28	83	83	83	73	77	75
Великобритания/ госпиталь Бирмингем (1992-1996гг.) [65]	23	9	14	58	77	78	78	-	-	67

Общая выживаемость пациентов и трансплантатов составила 75-90% и 67-83%, что демонстрирует достаточно хорошие результаты. [62, 63, 64, 65, 66].

Североамериканские трансплантационные центры, несмотря на высокий уровень развития посмертного донорства, в большинстве своем относились к данной методике более осторожно и к середине 90-х годов были опубликованы данные о сплит-трансплантации *ex situ* лишь 64 реципиентов (11 взрослых и 53 ребенка) (Таблица 3).

Интересно, что согласно регистрам Eurotransplant и UNOS, по сей день в Европе удельный вес сплит трансплантаций выше, чем в США [67, 68, 19].

**Таблица 3 - Результаты первых серий сплит-трансплантаций печени методом ex situ в трансплантационных центрах США**

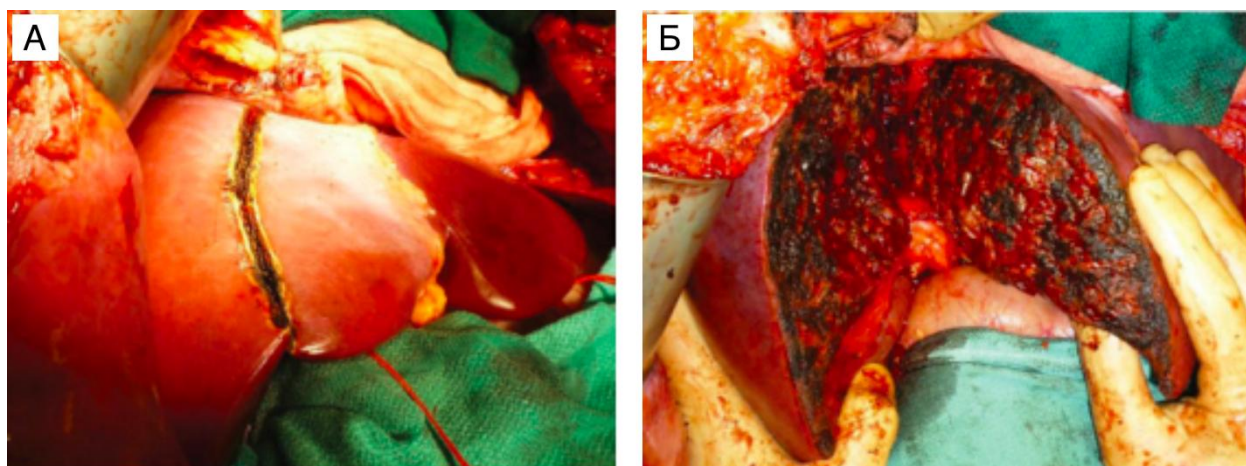
Трансплантационный центр (период проведения трансплантаций)	Общее число	Взр.	Дети	%, тяжелых (ургентных) пациентов	Выживаемость пациентов (%)			Выживаемость трансплантатов (%)		
					Взр.	Дети	Общ.	Взр.	Дети	Общ.
Кафедра хирургии Чикагского медицинского университета при детской больнице Уайлера (1988-1990) [43]	30	5	25	26	20	67	50	20	48	43
Медицинский центр университета Небраски (1988-1991) [69]	10	1	9	73	-	-	69	-	-	67
Медицинский центр университета Висконсина (1994-1995) [70]	12	5	7	58	-	-	91	-	-	72
Медицинский центр Темпл (Филадельфия) при детской больнице Святого Кристофера (1995-1996) [71]	12	0	12	50	-	-	75	-	-	75

*Примечание: взр.- взрослые, общ. – общая.*

В основном этот метод применялся у пациентов с ургентным статусом, и в последующие несколько лет практиковался только в педиатрических центрах США [72]. Общая выживаемость пациентов и трансплантатов не отличалась от европейских результатов, но первичная дисфункция

трансплантата была чаще [43, 69, 71] .

Новый виток развития методика сплит-трансплантации приобрела с внедрением технологии разделения *in situ*, которую впервые в мире применила хирургическая школа Калифорнийского университета (Лос-Анжелес) в 1991 году [73].



**Рисунок 4 - Разделение печени по методике *in situ* (на сохраняющемся кровообращении). Начало (А) и завершение (Б) транссекции паренхимы [74]**

Данная технология заключалась в разделении печени в организме посмертного донора, в условиях сохраненного кровообращения (Рисунок 4). Эти разработки вдохновили трансплантационную команду из медицинского центра в Гамбурге во главе с X. Rogiers [75, 76, 77]. Несмотря на большой процент ургентных реципиентов, общая выживаемость реципиентов и трансплантатов была хорошей (таблица 4), кроме того удалось снизить частоту первичной дисфункции трансплантатов (до 11%) и билиарных осложнений (до 4%) [77].

Таблица 4 - Первые серии сплит-трансплантаций печени *in situ*

Страна/ Трансплан- тационный центр (период трансплантации)	n	В.	Д.	% тяжелых (ургентных) реципиентов	Выживаемость пациентов (%)			Выживаемость трансплантата (%)		
					В.	Д.	Общая	В.	Д.	Общая
Германия/ Универси- тетская клиника Эппендорф (1994-1995) [76]	14	7	7	36	100	71	93	86	71	79
США/ Медицинский центр Калифорнийского университета (1996-1997) [75]	28	14	12	58	86	100	92	79	92	86

Примечание: В.- взрослые, Д. – дети.

Таким образом, внутри одной методики появились и доказали свою состоятельность две различные технологии разделения: *ex situ* и *in situ* (в литературе также встречается определение *in vivo* и *ex vivo*).

Поскольку техника *ex situ* не требует продолжительного времени на эксплантацию органа, она обеспечивает более простую и лучшую координацию трансплантационных бригад. Однако этот метод пролонгирует холодовую и частично, тепловую ишемию за счет дополнительных мероприятий, выполняемых на препаровочном столике (во время разделения *ex situ* печень погружается в холодный консервирующий раствор не полностью, из-за этого она может быть недостаточно охлажденной, что влечет за собой дополнительную тепловую ишемию). Не менее важным является риск значительного кровотечения и желчеистечения из раневой поверхности печени [78]. Что касается метода *in situ*, то он требует более продолжительного времени эксплантации, что не всегда возможно из-за гемодинамической нестабильности донора и логистических проблем взаимодействия с

другими эксплантационными бригадами. Но несмотря на это, метод *in situ* сокращает время холодовой ишемии и минимизирует повторную тепловую ишемию, а также демонстрирует лучшие результаты по гемостазу раневой поверхности после реперфузии трансплантата [78, 79]. Преимущества и недостатки двух технологий показаны в таблице 5.

**Таблица 5 - Преимущества и недостатки методик *ex/in situ* (Кливлендская хирургическая школа, США) [11]**

Условия	Ex situ	In situ
Время эксплантации органа	Короче	Дольше
Гемодинамика донора при эксплантации органа	Стабильная	Потенциальная нестабильность при кровотоке, во время разделения
Координация с другими трансплантатологическими бригадами	Проще	Тяжелее
Холодовая ишемия	Дольше	Короче
Риск дополнительной тепловой ишемии на препаровочном столике	Выше	Ниже
Пост-реперфузионное кровотечение	Потенциально выше, вплоть до профузного	Минимальное

В настоящее время не существует единого мнения относительно применения каждой из этих технологий разделения печени посмертного донора [80].

В нашей стране методика сплит-трансплантации впервые применена в 2008 году хирургической командой под руководством С.В. Готье [30]. Также с 2008 года методика рутинно применяется в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова». Кроме того, следует отметить опыт Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр

имени А.И. Бурназяна» (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна), где в 2014 году впервые в отечественной практике было успешно выполнено разделение печени посмертного донора на правую и левую анатомические доли для трансплантации двум взрослым реципиентам [81].

## 1.2 Селекция посмертных доноров

Потребность в определении прогноза печеночной функции была значимой на ранней стадии развития сплит-трансплантации печени и традиционно ограничивалось органами от «идеальных» посмертных доноров. На сегодняшний день существует вариации протоколов оценки пригодности посмертных доноров для сплит трансплантации, отличающиеся различной степенью расширенных критериев отбора (Таблица 6).

**Таблица 6 - Протоколы селекции доноров в различных трансплантационных центрах**

Автор/год/ страна	Число наб- лю- дений	Воз- раст доно- ра, лет	Допамин/ Добутагин/ Норадрена- лин, Нг/мкг/кг/ мин	АЛТ, АСТ, (МЕ)	Нахождение в ОРИТ, (сутки)	Степень выражен- ности стеатоза, (%)	Уровень Na, (моль/л)
A.Sepulveda и соав./2012/ Франция [82]	36	< 50	Без инотропной поддержки	< 90	< 4	< 20	< 160
U. Maggi и соав./ 2015/Италия [83]	382	< 60	< 5, < 10	< 50	< 5	-	-
S. Emre и соав./ 2011/ США [84]	2050	< 50	< 10	< 120	< 3	< 10	< 150
C. Wilms и соав./ 2006/Германия [85]	140	< 50	Без инотропной поддержки	< 90	< 5	< 30	< 160

Было доказано, что длительность периодов тепловой и холодовой ишемии являются основными факторами развития ранней дисфункции трансплантата и/или ишемической холангиопатии [86]. Для этого следует спланировать этапы операции (донорский этап, гепатэктомия у реципиента,

имплантация органа) таким образом, чтобы минимизировать сроки консервации трансплантата.

По сути, каждый из представленных протоколов отбора доноров представляет собой различные клиничко-лабораторные критерии, которые предполагают высокое качество донорского органа. Также следует отметить, что центры, имеющие большой опыт выполнения сплит-трансплантации предлагают несколько более расширенные критерии.

### **1.3 Оценка пары донор-реципиент**

Определение соответствия размера трансплантата антропометрическим параметрам реципиента имеет важное значение при сплит-трансплантации. Адекватная оценка позволяет минимизировать осложнения в послеоперационном периоде, связанной как с малым, так и с избыточным по размеру трансплантатом [15, 87, 88].

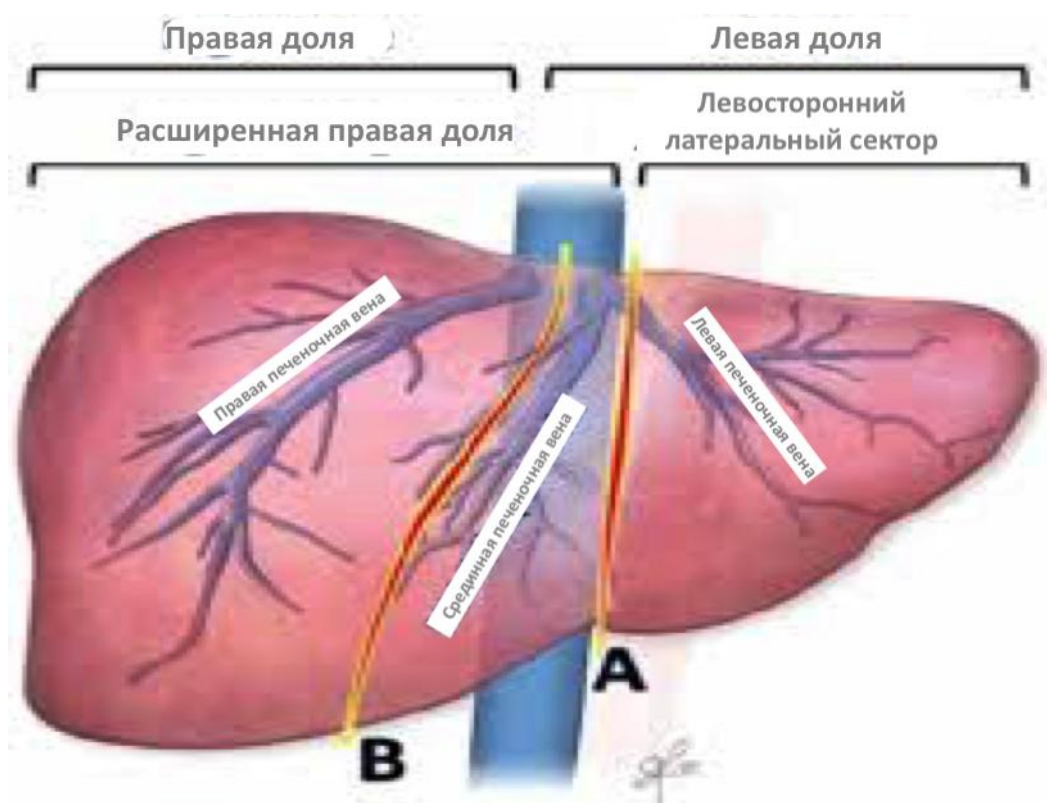
Когда реципиентом является ребенок, соотношение массы трансплантата, к массе тела реципиента выраженное в процентах (GRWR) не должно превышать 4-5%, во избежание осложнений, связанных с большим объемом трансплантата по отношению к малой по размеру брюшной полости реципиента, что может привести к трудности закрытия послеоперационного доступа, дыхательной недостаточности, интраабдоминальной гипертензии. При возникновении такой проблемы, трансплантат может быть дополнительно редуцирован [89, 90]. Трансплантат расширенной правой доли в большинстве случаев имеет достаточный размер, чтобы избежать так называемый «small-for-size» синдром у взрослых.

При разделении печени на долевые трансплантаты для двух взрослых реципиентов, паренхима разделяется по линии Rex-Cantle. Считается, что GRWR в 0,8 - 1 % является минимальным требованием при сплит-трансплантации, во избежание ранней дисфункции трансплантата [91, 92, 93].

Представленные соотношения находят подтверждение и в практике прижизненного донорства фрагментов печени [94, 95, 96, 97].

#### 1.4 Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени

Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени представлены различными подходами к разделению паренхимы и способами ее выполнения. Существует два принципиально разных подхода к разделению печени: на левый латеральный сектор (II,III сегменты) и расширенную правую долю (I, IV-VIII сегменты), в литературе этот вариант также называют *classical split* (“классическое разделение”), а также разделение на анатомическую левую и правую доли, или так называемый *full-split* (“полное разделение”), представленное на рисунке 5.



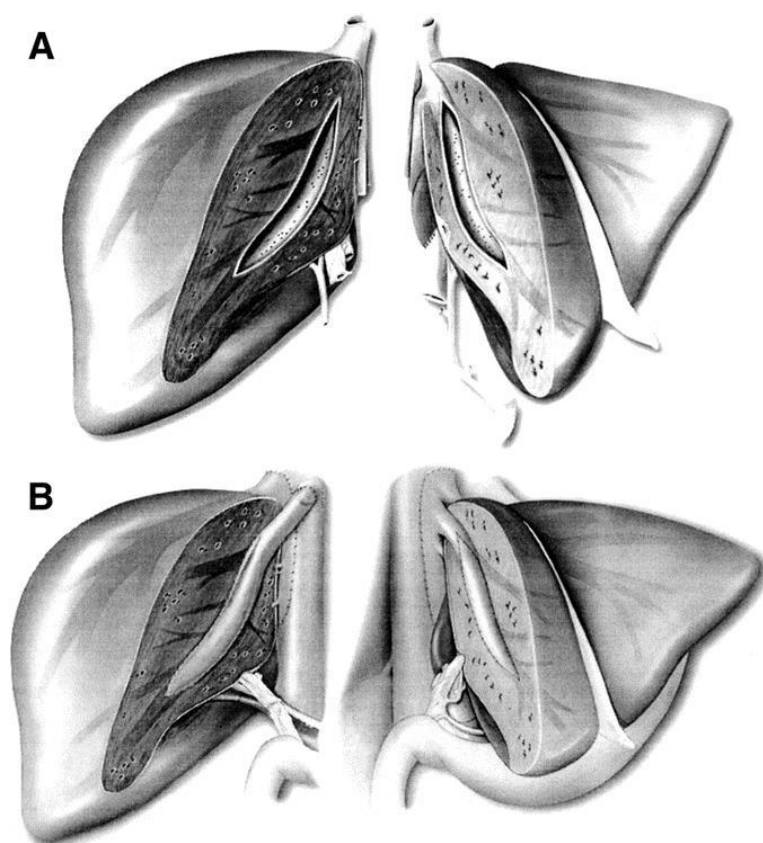
*Примечание: Линия А – Разделение по серповидной связке для получения трансплантатов левого латерального сектора и правой расширенной доли; Линия В – Разделение между правой и срединной печеночными венами для получения долевых фрагментов.*

**Рисунок 5 – Разделение паренхимы печени по линии Rex-Cantle и умбиликальной линии [15]**



«Классический сплит» подразумевает, что, как минимум, один из реципиентов является ребенком с массой тела до 20 кг – реципиент ЛЛС. РПД может быть имплантирована подростку либо взрослому. При таком варианте проблема антропометрического соответствия реципиентов трансплантатам решается наиболее просто, что позволяет профилактировать осложнения, связанные с явлениями «small-for-size» синдрома [98]. Кроме того, разделение печени по данному принципу является технически наиболее простым [99], а следовательно требует меньше времени, что влечет меньшее количество осложнений [6], и показывает большую распространенность данной методики в мировой практике [5].

Разделение печени на долевые трансплантаты ставит сразу несколько более трудных задач перед трансплантационной командой: более сложный подбор реципиентов, а также большую техническую сложность резекции. Для реципиентов долевых трансплантатов рекомендуют подбирать реципиентов с массой менее 60 кг [100, 101, 102, 103]. Частота осложнений, в первую очередь билиарных, привела к тому, что отдельные центры не рекомендуют применять этот вариант сплит-трансплантации [104], а R. Busuttil, в частности, относит данную методику к “по-прежнему экспериментальной” [78]. Тем не менее, отдельные клиники успешно практикуют данный вариант сплит-трансплантации [105, 106, 107, 108, 109, 110]. В связи с этим описана оптимальная тактика в отношении венозного дренажа. Broering сообщил о модификации венозной реконструкции при разделении *ex situ*, путем продольного рассечения срединной вены с последующей венозной пластикой на каждом трансплантате [108] (Рисунок 6).



**Рисунок 6 - Продольное разделение срединной вены (А) с последующей пластикой венозным графтом (В) [108]**

Gundlach [111] считает, что профилактикой нарушения венозного оттока от V и VIII сегментов печени при включении срединной вены в состав трансплантата левой доли может быть решена путем сохранения в составе трансплантата правой доли площадки НПВ с короткими ветвями V и VIII сегментов. Схожую технику применяла американская трансплантационная команда под руководством Humar et al [112], сообщившая о шести сплит-трансплантациях для взрослых реципиентов с выживаемостью трансплантата и реципиента до 83% (период наблюдения 9 месяцев). Они выделяли срединную и левую печеночную вены вместе с полой веной для трансплантата левой доли, а правую печеночную вену – для правой доли. Они также проводили тщательную селекцию реципиентов, придерживаясь GRWR до минимального порога (средний GRWR для правой доли составлял 0,86%, а для левой доли – 0,88%).

Другим дискуссионным вопросом сплит-трансплантации печени является принцип разделения *in situ* или *ex situ*. Разделение *in situ* было предложено в качестве предпочтительного метода для полного разделения на правую и левую анатомические доли, поскольку оно минимизировало время холодовой ишемии трансплантата [111]. Разделение *ex situ* упрощает распределение трансплантатов в разные учреждения, так как позволяет выполнить изъятие в одном центре, а непосредственно разделение в другом [7]. В целом, согласно крупным многоцентровым исследованиям результаты разделение *ex situ* и *in situ* сопоставимы [73].

### 1.5 Заключение

За прошедшие три десятилетия достигнуты значительные успехи в трансплантации печени. Это связано с непрерывным совершенствованием хирургической техники, открытием и внедрением новых препаратов, особенно иммуносупрессии, более глубокому пониманию патофизиологии печени. Кроме этого, в течение 90-х годов 20-го века огромный скачок проделала хирургическая гепатология и в первую очередь резекционная хирургия печени. Этому способствовало активное внедрение в клиническую практику различных хирургических девайсов, а также клиническое применение знаний о сегментарной анатомии печени и углубленное изучение внутripеченочной топографии глиссоновых ножек. На стыке этих бурно развивающихся направлений с успехом была имплементирована в мировой практике сплит-трансплантация печени.

Очевидные преимущества сплит-трансплантации печени заключаются в увеличении пула донорских органов. В особенности следует отметить, что трупная трансплантация открывает возможности для выполнения пересадки реципиентам раннего детского возраста, то есть той категории больных, которая в случае отсутствия прижизненного донорства, является наиболее уязвимой с точки зрения доступности трупных графтов.

Таким образом, перед трансплантологическим сообществом встает задача по разумному расширению возможности применения методики сплит. На сегодняшний день нет стандартизированных подходов к оценке пригодности трансплантата для выполнения его разделения на функциональные фрагменты. При этом, установление подобных стандартов позволило бы на национальном уровне рассматривать каждую трупную печень, как потенциальную возможность выполнения сплит-трансплантации. Однако формирование подобных алгоритмов требует серьезной валидации и изучения отдаленных результатов сплит-трансплантации и сравнению их с результатами родственной трансплантации печени и трансплантации целой трупной печени.

Следующей страницей в развитие сплит-трансплантации печени возможно станет сочетание методики с технологиями нормотермической машинной перфузией, так как уже сейчас есть подобные наблюдения [113, 114, 115, 116, 117].

Применение методики сплит-трансплантации является более технически сложным вариантом трансплантации и требует совершенствования хирургической техники, что позволит выполнять операции наиболее безопасно и использовать воспроизводимую технику.

Кроме этого, до конца не определена роль сплит-трансплантации с разделением печени на анатомические доли и трансплантации их взрослым реципиентам. Эта технология потенциально имеет большие перспективы, однако техническая сложность и необходимость тщательного подбора реципиентов ограничивают ее более широкое применение.

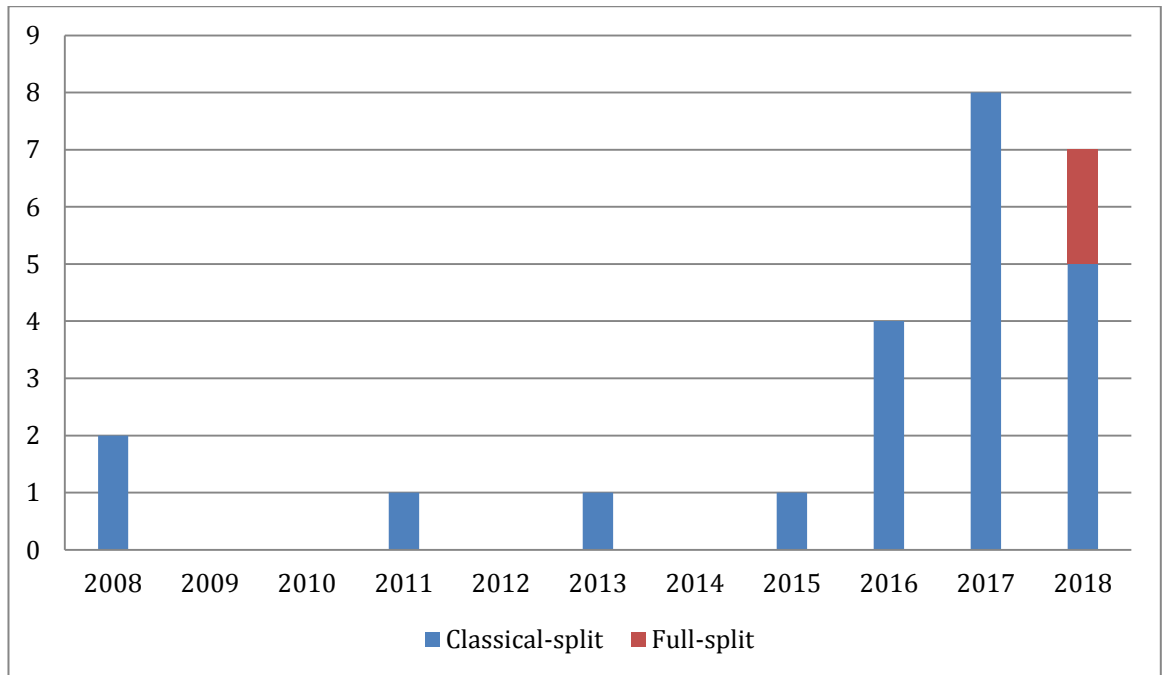
Остаются открытыми отдельные этические вопросы, связанные со сплит-трансплантацией печени.

Подытоживая вышесказанное следует заключить, что сплит-трансплантация печени остается областью, требующей дополнительного изучения по целому ряду аспектов. В нашем исследовании мы аккумулировали собственный опыт для проведения сравнительного исследования и глубокого анализа применения методики сплит-трансплантации.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С февраля 2008 по август 2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» выполнено 1024 трансплантации печени. Из них трансплантаций от посмертных доноров проведены в 406 случаях, трансплантации различных фрагментов печени от родственных доноров были выполнены в 618 случаях.

Методика сплит-трансплантации печени ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» впервые была применена в феврале 2008 г. командой хирургов под руководством С.В. Готье. С этого времени до августа 2018г. было проведено 24 сплит-трансплантации печени, в результате которых 48 реципиентам были имплантированы фрагментированные печеночные трансплантаты (Рисунок 7). В большинстве случаев применялась так называемая «классическая» методика разделения печени на левый латеральный сектор (II-III сегменты) и расширенную правую долю (I,IV-VIII сегменты). В двух случаях была применена методика разделения печени на две анатомические доли («full-split»), в результате которой в одном случае трансплантация была выполнена ребенку 4-х лет и подростку 15-ти лет, в другом – 5-ти летнему ребенку и подростку 11-ти лет. Ввиду малого количества наблюдений, реципиенты долевых сплит-трансплантатов были исключены из нашего исследования. Таким образом, в исследование включены 22 сплит-трансплантации печени: 22 ребенка получили трансплантат левого латерального сектора и 22 реципиента получили трансплантат расширенной правой доли из которых 18 подростков и 4 взрослых пациента.



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

**Рисунок 7 – Количество выполненных сплит-трансплантаций печени по годам**

## 2.1 Формирование исследуемых и контрольных групп

Концепция исследования включает сравнение периоперационных результатов у реципиентов получивших фрагментированные трансплантаты от посмертных доноров с реципиентами, получившими трансплантаты от родственных доноров. Для наиболее объективного сопоставления групп сравнивали реципиентов, получивших трансплантат ЛЛС от посмертного донора и от родственного, а также реципиентов РПД печени получивших трансплантат от посмертного донора с реципиентами, получивших трансплантат ПД от родственного донора.

С целью получения максимально однородных групп проведена псевдорандомизация (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). Таким образом сформированы следующие группы пациентов:

- Группа сплит-ЛЛС – реципиенты получившие ЛЛС от посмертного донора: n= 22

- Группа родств. ЛЛС – реципиенты получившие ЛЛС от родственного донора: n= 22

- Группа сплит-РПД – реципиенты получившие РПД от посмертного донора: n= 22

- Группа родств. ПД– реципиенты получившие ПД от родственного донора: n= 22

## **2.2 Селекция потенциальных доноров со смертью головного мозга**

Основные подходы при селекции доноров включали в себя два этапа:

I. До эксплантации:

- начальная (первичная) оценка;
- общая (лабораторно-инструментальная) оценка;

II. Во время эксплантации:

- интраоперационная оценка пригодности печени к проведению сплит-методики на ЛЛС и РПД для предполагаемых реципиентов.

Трансплантация печени от асистолических доноров в Центре не выполнялась.

### ***2.2.1 Первичная оценка потенциального донора со смертью головного мозга***

Протокол первичной оценки включал в себя:

- серодиагностика (Hbs-антител, антител к HCV, антител к ВИЧ, реакция Вассермана);
- группо-специфическая принадлежность по системе АВ0;
- возраст (до 55 лет);
- количество дней, проведенных в ОРИТ (не более 5);
- биохимические показатели (уровень трансаминаз – не превышающий двух-трех норм, уровень общего билирубина – до 30 мкмоль/л);
- уровень Na (не более 160 ммоль/л);
- количество и дозировки вазопрессорной и кардиотонической поддержки (до двух препаратов со средними дозировками);
- индекс массы тела менее 35 кг/м<sup>2</sup>;
- сбор анамнеза (помимо стандартных требований, заключался в исключении заболеваний/травм или хирургических вмешательств, влияющих на качество паренхимы печени).

Во время первичной оценки исключались доноры с заболеваниями и/или хирургическими вмешательствами на печени, наличием тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, а также с инфекционными и хроническими заболеваниями.

Потенциальные доноры со смертью головного мозга, у которых отмечались пограничные лабораторные показатели, с применением более двух препаратов кардиотонической и/или вазопрессорной поддержки, рассматривались в индивидуальном порядке на интраоперационном этапе. При оценке таких субоптимальных доноров, неотъемлемым условием для принятия решения о проведении трансплантации являлась тяжесть состояния потенциальных реципиентов и их возможность или невозможность ожидания следующего донора.



### ***2.2.2 Общая оценка донора со смертью головного мозга***

На этом этапе выяснялись абсолютные и относительные противопоказания к проведению сплит-трансплантации печени.

Абсолютными противопоказаниями считались все заболевания печени, возраст более 55 лет, инфекционные заболевания, а также сопутствующая тяжелая сердечно-сосудистая патология.

Относительными противопоказаниями были состояния, которые, после проведения необходимой медикаментозной коррекции могли быть полностью нивелированы.

Также на этом этапе проводились:

- Лабораторные методы исследования: общий анализ крови (с лейкоформулой), биохимические показатели (альбумин, общий белок, щелочная фосфатаза, ГГТ, общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин); коагулологические параметры (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, МНО); ОАМ (с микроскопией осадка).

- Инструментальные методы исследования (УЗИ паренхимы печени). Ультразвуковое исследование проводилось путем сканирования в В-режиме, где визуализировались размеры печени, ее эхогенность, параметры желчного пузыря с учетом его содержимого, диаметр и характеристики внутри-, внепеченочных желчных протоков, а также диаметры сосудов печени; доплерографически измерялся тип кровотока и пиковая систолическая скорость кровотока в печенной артерии, воротной вене, печеночных венах. Исследование проводилось с помощью аппарата Prosound SSD – 4000 SV (Япония), с использованием конвексного датчика 3,5-4,0 МГц.

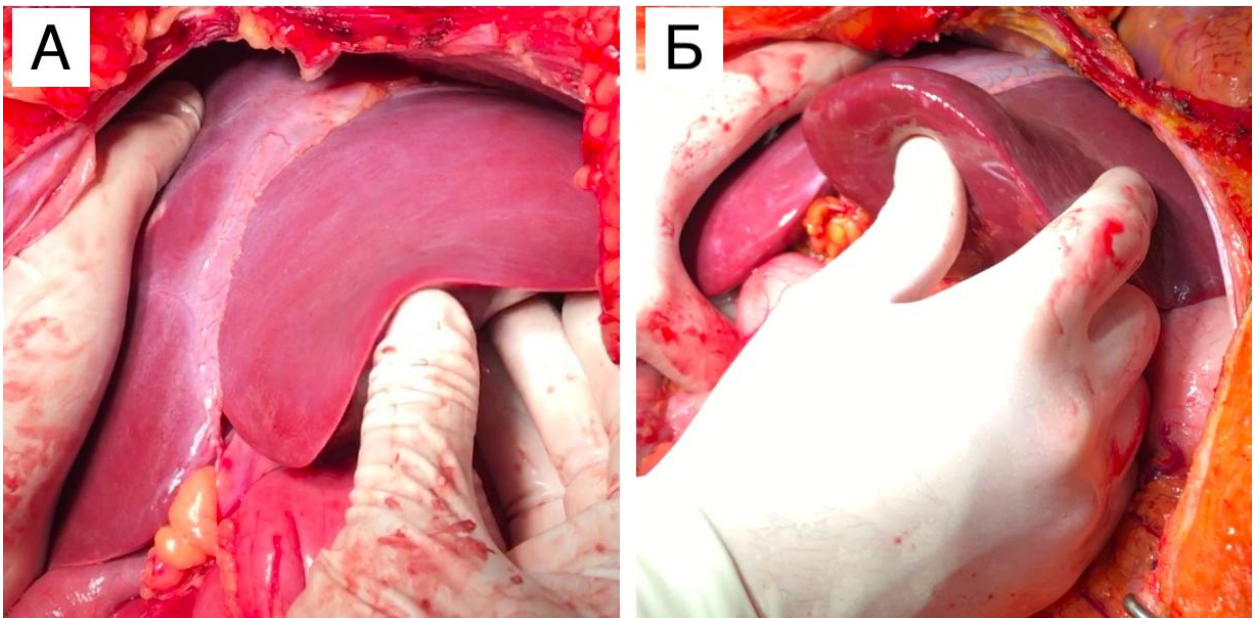
Помимо анализа стандартных характеристик, необходимых для исключения патологии со стороны гепатобилиарной системы, особое внимание уделялось анатомическим особенностям основных структур в составе печеночно-двенадцатиперстной связки.

### ***2.2.3 Интраоперационная оценка пригодности печени для сплит-трансплантации***

Выполнялась после проведения срединной лапаротомии, мобилизации основных сосудов (аорта, НПВ), перед непосредственным этапом канюляции и являлась завершением донорской селекции для определения возможности выполнения сплит-трансплантации.

На данном этапе проводилась визуальная оценка размеров трансплантата с использованием измерительной линейки, также оценивался естественный цвет, блеск, консистенция и эластичность паренхимы, наличие острого или тупого краев печени.

При отрицательных результатах визуальной оценки, изъятие на данном этапе прекращалось и производилась биопсия пораженного участка с целью ретроспективного анализа. Ниже представлен рисунок 8, на котором изображена печень с явными признаками гепатоза и отеком паренхимы (тупой край печени), что демонстрирует непригодность к проведению сплит-методики.



**Рисунок 8 - Макроскопическая оценка печени. А – нормальный вид. Б – признаки гепатоза (тупой край печени вследствие отека паренхимы)**

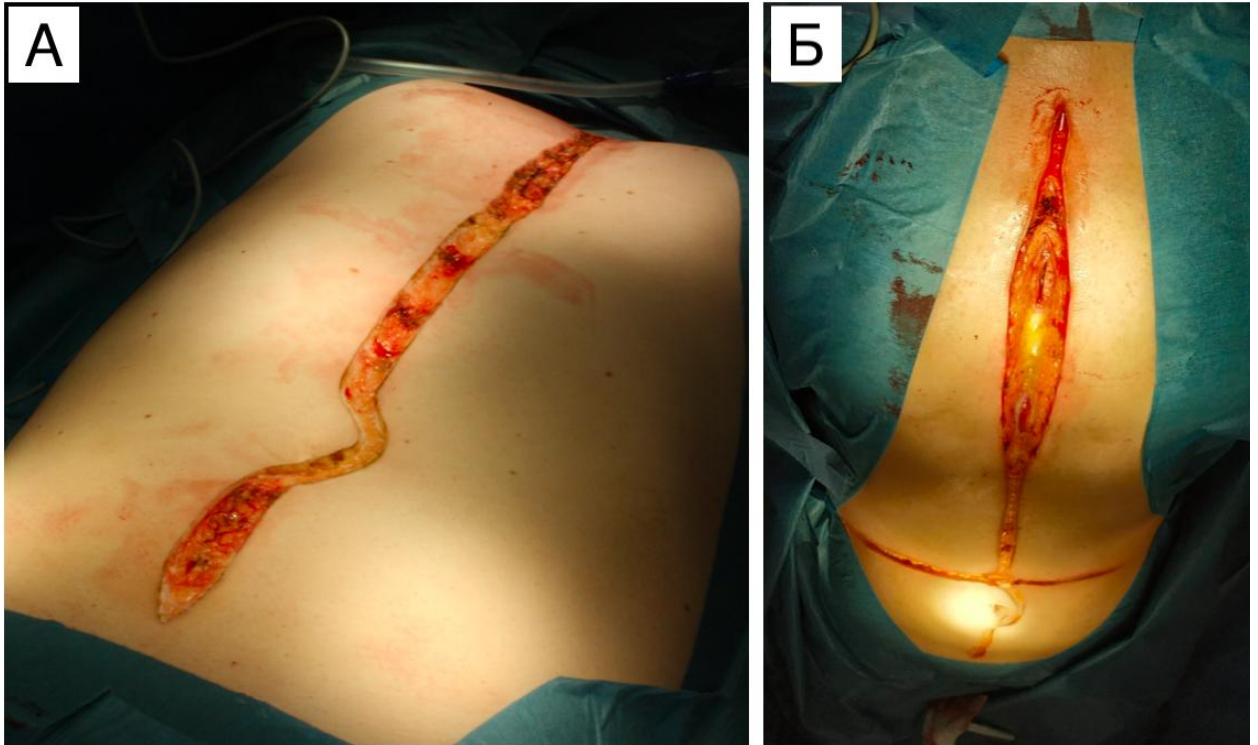
При удовлетворительных показателях также выполнялась интраоперационная биопсия печени с переходом к следующему этапу – мобилизации связочного аппарата левой доли и диссекции ворот печени. В процессе диссекции элементов печеночно-двенадцатиперсной связки оценивалась сосудистая анатомия органа. При визуализации стандартной анатомии печеночных сосудов, либо вариантной анатомии, не препятствующей проведению сплит-методики, а также при отсутствии других противопоказаний, принималось окончательное решение о наличии достаточных критериев к разделению органа на два функциональных трансплантата.

Интраоперационные противопоказания к проведению сплит-методики на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю:

- визуальные признаки выраженного гепатоза;
- макроскопически не удовлетворительные размеры под потенциальных реципиентов;
- наличие двух артерий, кровоснабжающих ЛЛС;
- диаметр печеночных артерий менее 1,5 мм;
- интрапаренхиматозное деление печеночной артерии и воротной вены.

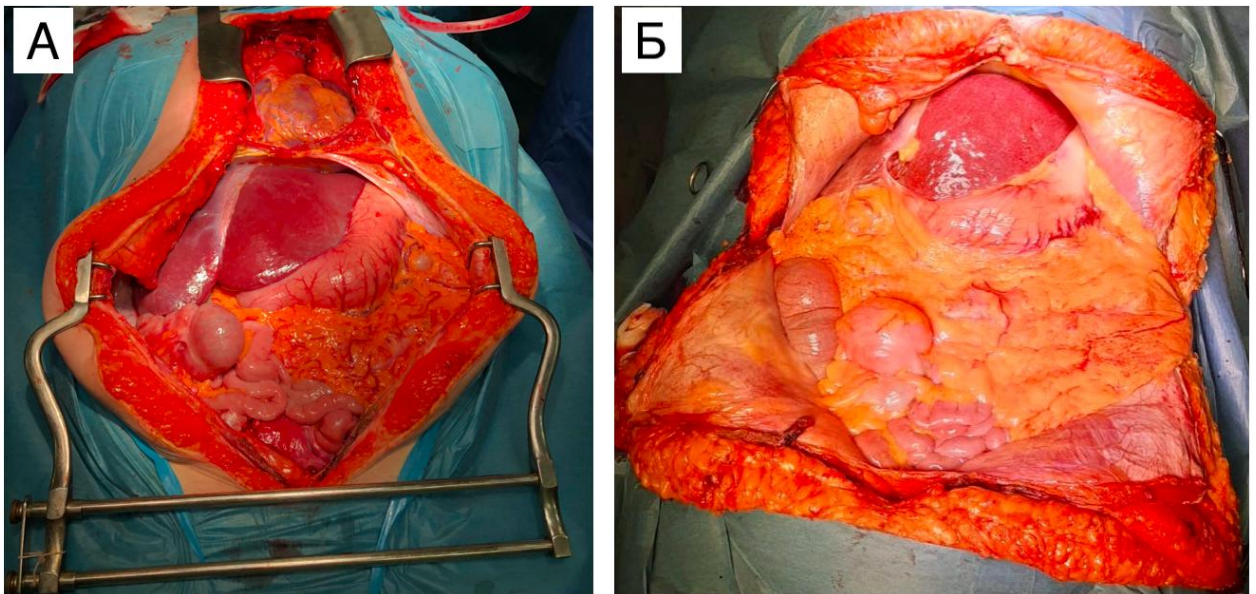
### 2.3 Хирургическая техника эксплантации печени у посмертного донора

Во всех случаях сплит-трансплантации, операция у посмертного донора осуществлялась по принципам мультиорганной эксплантации.



**Рисунок 9 - Разновидность операционных доступов у посмертных доноров: А – срединный доступ, Б – крестообразный доступ**

Кожный разрез выполнялись срединным (Рисунок 9А), либо крестообразным (Рисунок 9Б) способом. Экспозиция раны осуществлялась применением ретрактора Valfour (Рисунок 10А), либо дополненными поперечными разрезами с последующей фиксацией кожно-мышечно-апоневротических лоскутов к боковой поверхности груди (верхние лоскуты брюшной стенки) и к боковой поверхности бедер (нижние лоскуты брюшной стенки) (Рисунок 10Б).



**Рисунок 10 - Экспозиция срединной лапаротомной раны у посмертных доноров с применением (А) и без (Б) ретрактора**

С точки зрения метода разделения печени (*ex situ/in situ*) приоритетным являлась методика *in situ*.

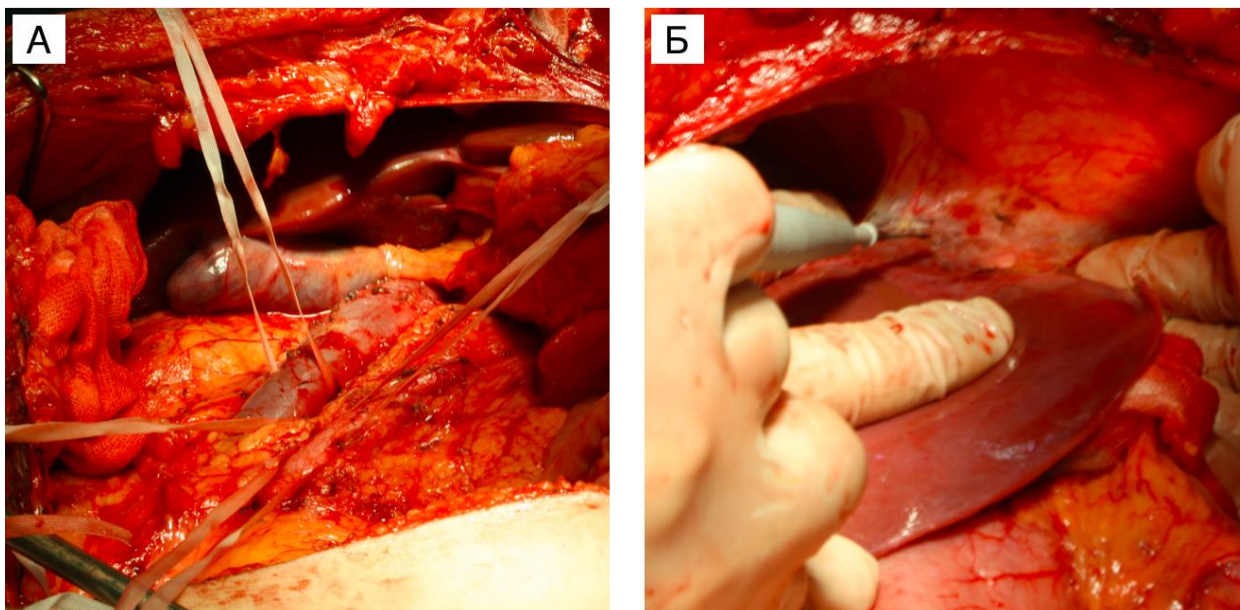
В нашем опыте было осуществлено 16 разделений печени по методике *in situ* и 6 - *ex situ*.

### ***2.3.1 Разделение печени по методике In situ***

Разделение паренхимы печени *in situ* на ЛЛС и РПД осуществлялось по принятой стандартной методике в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» на сохраняющемся кровообращении.

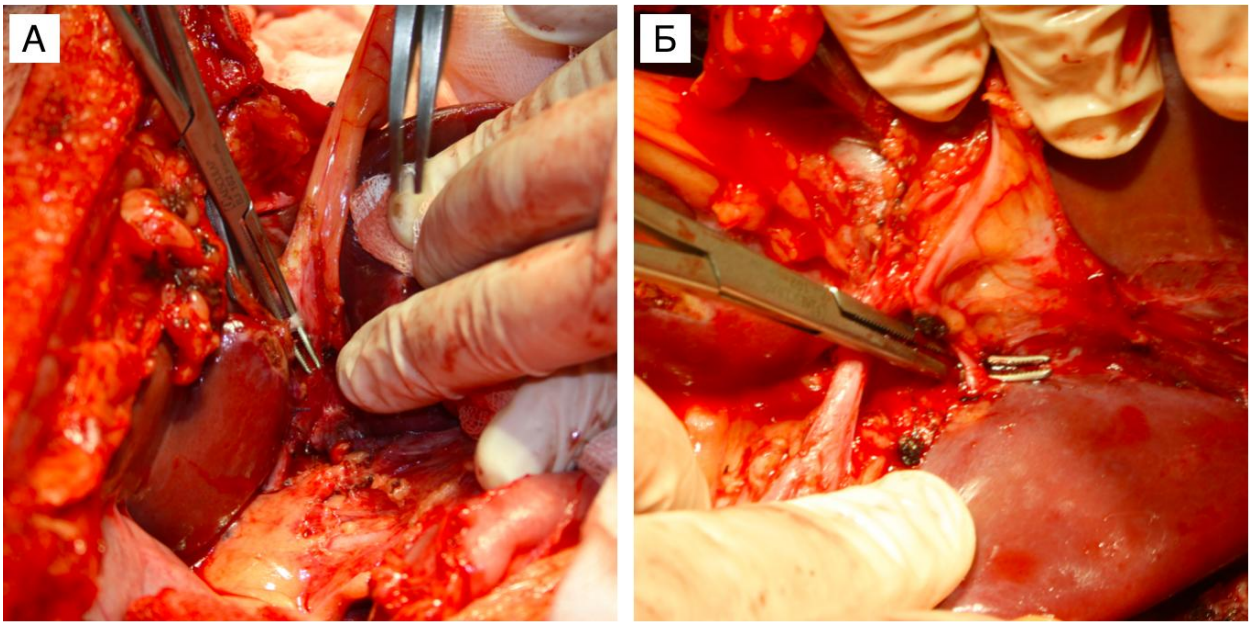
После осуществления экспозиции раны с диссекцией и мобилизацией брюшного отдела НПВ и аорты (стандартная подготовка сосудов к канюляции и реперфузии) (Рисунок 11А), проводилась последовательная мобилизация левой доли печени. Вначале пересекалась круглая связка печени, далее серповидная, левая треугольная и левая венечная связки (Рисунок 11Б), рассекалась печеночно-желудочная связка, предварительно проверив наличие/отсутствие в ней добавочной левой печеночной артерии (как правило, отходит от левой желудочной артерии). Круглая связка печени

сохранялась максимальной длины для перитонизации билио-дигестивного анастомоза у реципиента по принятой в клинике методике [118].



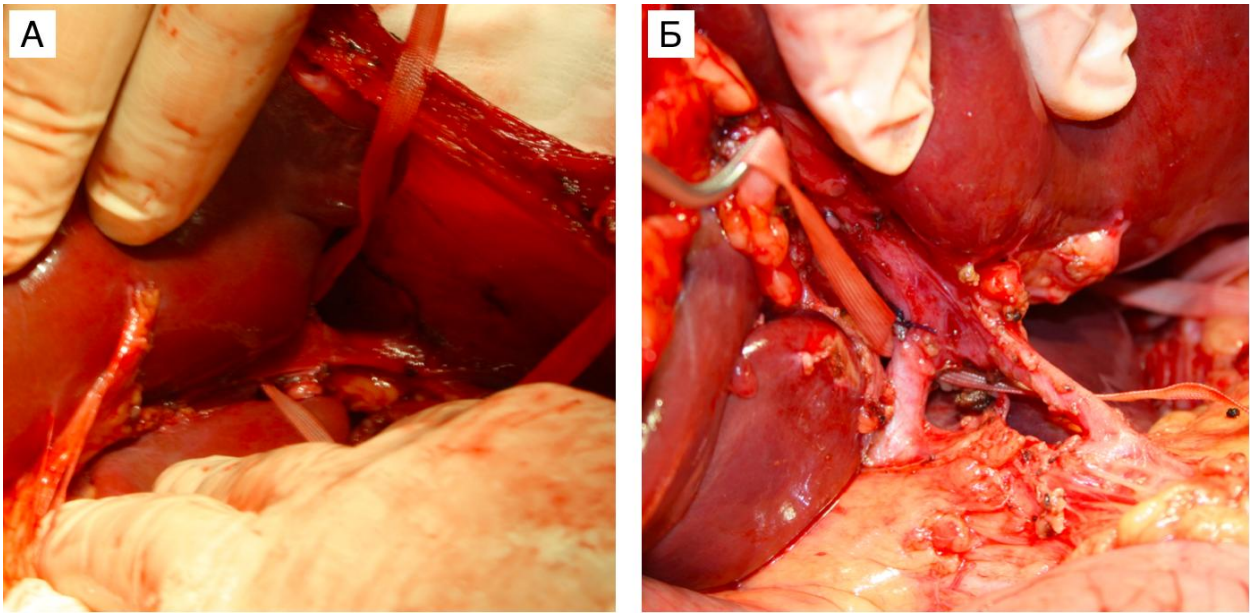
**Рисунок 11 – Этапы мобилизации сосудов брюшной полости (А) и связочного аппарата печени (Б) у посмертного донора**

Основание круглой связки обнажалось путем рассечения брюшины по направлению к печеночно-двенадцатиперстной связке, встречающиеся короткие коммуниканты воротной вены между 4-м сегментом и ЛЛС, лигировались и пересекались (Рисунок 12А). Короткие портальные ветви дренирующие 1 сегмент перевязывались и отсекались по аналогичной методике (Рисунок 12Б).



**Рисунок 12 – Мобилизация синуса Rexi (А) и коротких вен (Б) 1 сегмента**

После чего мобилизовывались левая печеночная артерия и левая воротная вена до бифуркации. Заключительным моментом данного этапа было проведение тесьмы, ранее проведенной под левой печеночной веной (Рисунок 13А), над областью бифуркации воротной вены и над левой печеночной артерией – «hanging-маневр» (Рисунок 13Б).

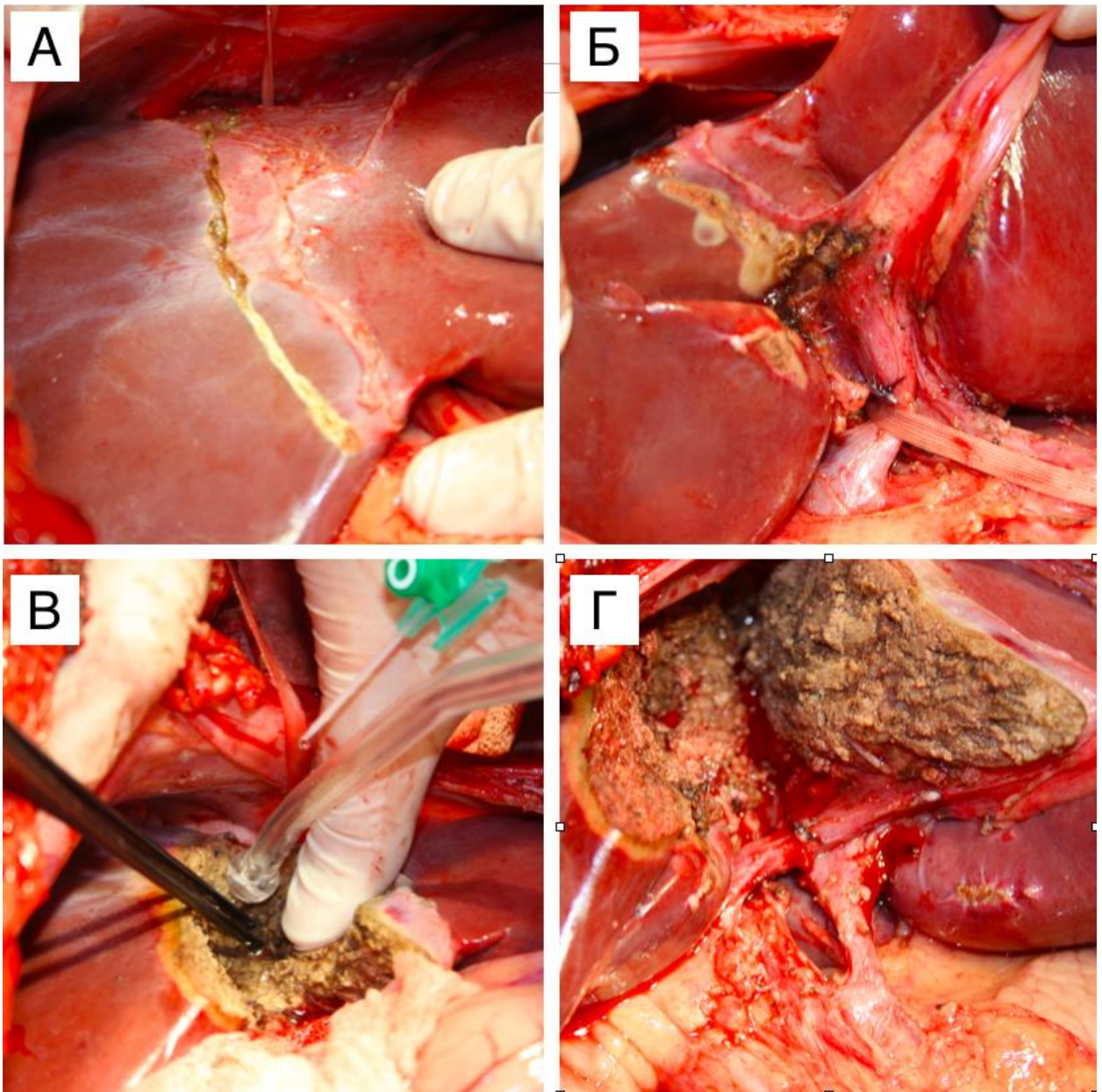


**Рисунок 13 – Этапы «хэнгинг-маневра» (hanging-maneuver).**

**А – проведение тесьмы под левую печеночную вену. Б – проведение тесьмы под левую артерию и левую воротную вену**

Разделение паренхимы печени начиналось после предварительной разметки области резекции коагулятором (на 0,5-1 см правее серповидной связки до области бифуркации сосудов) (Рисунок 14А, Б). Во время разделения паренхимы использовалась биполярная электрокоагуляция с орошением области резекции 0,9% раствором натрия хлорида (Рисунок 14В). Данный метод разделения паренхимы печени обеспечивал хороший гемостаз и надежный струп раневой поверхности (Рисунок 14Г). Сосудистые структуры, встречающиеся в плоскости резекции, перевязывались и пересекались.





**Рисунок 14 – Основные этапы разделения по методике *in situ*: А – линия резекции; Б – проведение «хэнгинг-маневра»; В – процесс разделения паренхимы; Г – разделение паренхимы до портальной пластинки**

При разделении, ориентация осуществлялась с помощью натяжения проведенной ранее тесьмы и завершалась до визуализации портальной пластинки. С целью предотвращения термической травматизации желчных протоков 2,3-го сегментов, проходящих в составе портальной пластинки, разделение в данной области производилось «холодным» путем.

Оптимальной техникой консервации трансплантатов считали следующее: после разделения паренхимы и пересечения протока печень отмывали по стандартному принципу – через канюлю, установленную в аорте.

С накоплением большого опыта в области прижизненного родственного донорства печени, по аналогичным принципам производилось изъятие и у посмертных доноров, а именно: после окончания отмывки печени, непосредственно перед изъятием, левая печеночная артерия перевязывалась и пересекалась выше бифуркации. Далее 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, культя левой воротной и левой печеночной вены ушивались над зажимами нитью PDS 5.0 и 4.0, соответственно. 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.

Ключевым отличием от ранее описанных методик классической сплит трансплантации являлось то, что ствол воротной вены и общая печеночная артерия оставались в составе трансплантата расширенной правой доли. При этом исключалась какая-либо компроментация стандартной техники имплантации РПД, которая была идентичная таковой при трупной трансплантации. Что касается трансплантации сплит-ЛЛС, то, за исключением редких случаев ретрансплантации, когда показанием к операции является дисфункция предыдущего трансплантата в исходе артериального тромбоза, достаточно левой долевой артерии (либо абберантной артерии от левой желудочной артерии). Таким образом по

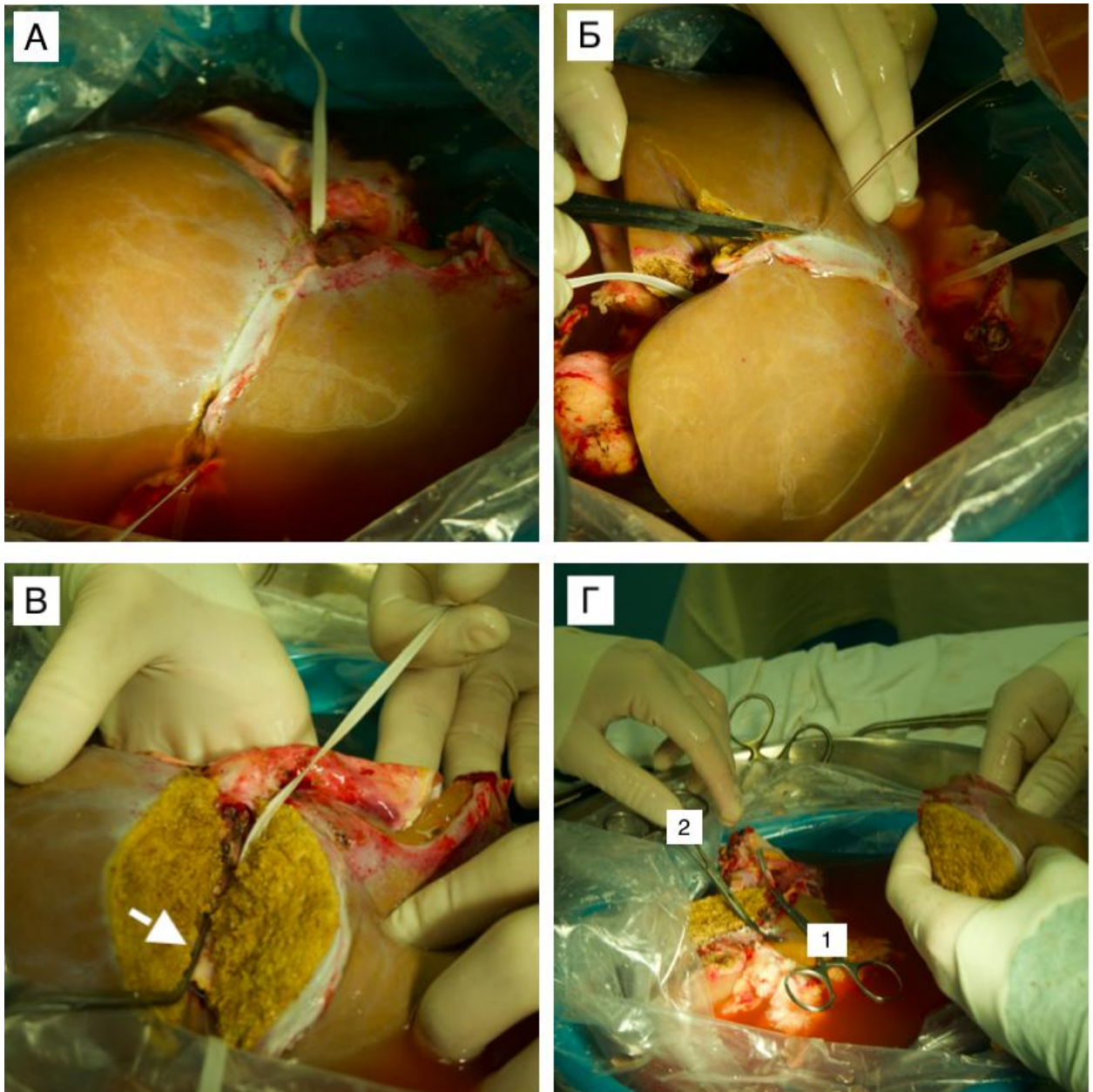
своему техническому исполнению сплит-трансплантация ЛЛС была максимально приближена к родственной трансплантации.

### ***2.3.2 Разделение печени по методике Ex situ***

После стандартной эксплантации целой печени, разделение на ЛЛС и РПД проводилось на препаровочном столике в условиях операционной ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова». Основные этапы отражены на рисунке 15.

Печень помещалась в таз с ледяной стружкой, диссекция сосудов производилась исключительно «холодным» путем, аналогичным образом, как и при методике *in situ* (см. выше), осуществлялся «*hanging maneuver*» (Рисунок 15А). Разделение проводилось при помощи биполярной коагуляции (Рисунок 15Б) и/или ультразвуковой диссекции (CUSA, Soring) с периодическим приподниманием печени из холодного раствора. Сосудистые структуры, встречающиеся в плоскости резекции, перед пересечением, отвязывались, либо клипировались. Мобилизация круглой связки осуществлялась по аналогии с методикой. После завершения этапа разделения паренхимы печени, на портальную пластинку (ближе к краю фрагмента РПД) накладывался сосудистый зажим (Рисунок 15В), с последующим ее пересечением ножницами. После чего, оставшаяся культя портальной пластинки, прецизионно ушивалась на стороне РПД.

Сохранение сосудистых структур осуществлялось по принятой в нашем Центре методике (аналогично методике *in situ*), согласно которой сосудистые структуры максимальной длины сохранялись с трансплантатом РПД. Таким образом, левая долевая артерия перевязывалась и пересекалась выше места бифуркации, на левую воротную и левую печеночную вену накладывались сосудистые зажимы в поперечном направлении (Рисунок 15Г), с последующим пересечением (на 2-3 мм выше бранш зажима) и ушиванием культи над зажимами (со стороны РПД).



**Рисунок 15 - Разделение печени *ex situ* на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю. 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))**

Контрольная визуализация протоков 2-3 сегментов осуществлялась путем введения в их просвет бужа. Получившиеся два фрагментированных трансплантата повторно перфузировались по аналогичной методике, описанной выше (Раздел 2.3.1).

## 2.4 Селекция реципиентов

Несомненно, для успешного исхода операции требуется тщательная селекция реципиентов.

При отборе реципиентов учитывались следующие основные параметры:

- вес реципиента;
- линейный передне-задний размер брюшной полости реципиента (расстояние между передней брюшной стенкой и передней поверхностью позвонков – по данным КТ). Для подростков и взрослых реципиентов данный параметр учитывался в меньшей степени, так как не имел большого клинического значения.

- клинический статус реципиента (оценка по шкале PELD/MELD), наличие сопутствующих заболеваний, при необходимости их терапия.

Перед имплантацией в обязательном порядке проводился анализ на лимфоцитотоксическую пробу (cross-match), в последующем - HLA-типирование на предмет тканевой совместимости.

Протокол обследования реципиентов перед проведением сплит-трансплантации не отличался и был аналогичен протоколу обследования реципиентов для проведения родственной трансплантации фрагмента печени, который описан в ранних работах [90].

При обследовании реципиентов основными задачами являлось: определение показаний для трансплантации, а также установление противопоказаний к проведению операции. Также оценивался уровень PELD/MELD, исходя из которого корректировался порядок очереди в листе ожидания.

Абсолютные противопоказания к трансплантации печени [119]:

- СПИД;
- наличие экстрапеченочных злокачественных опухолей;
- активная экстрапеченочная инфекция;

- психические заболевания, исключающие комплаентность;
- активный алкоголизм/наркомания;
- положительная лимфоцитотоксическая проба (cross-match).

Относительные противопоказания к трансплантации печени:

- высокий кардиологический и/или анестезиологический риск;
- оперативные вмешательства на печени в анамнезе;
- распространенный тромбоз воротной вены;
- GRWR менее 0,8 и более 3%;
- разница в передне-заднем размере трансплантата и брюшной полости более 3 см (актуально для реципиентов ЛЛС);
- возраст более 60 лет;
- ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> (для подростков и взрослых реципиентов),
- масса тела менее 5 кг для реципиентов ЛЛС;

Предоперационная подготовка реципиентов для сплит-трансплантации была аналогичной, как и при родственной трансплантации и включала в себя терапию основного и профилактику сопутствующих заболеваний. Проводились по показаниям антибактериальная и противогрибковая терапии: вначале назначались а/б широкого спектра действия, далее - по результатам бактериального посева крови, мочи, мазка из зева. Также назначалась гастропротективная, инфузионно-трансфузионная (СЗП, альбумин, тромбомасса), противовирусная, диуретическая терапии. Осуществлялась коррекция кислотно-щелочного состояния крови, гипогликемии и др. Для профилактики диссеминации ЖКТ патологической микрофлорой, проводилась его деконтаминация: по результатам посева кала назначались внутрь в разных комбинациях нистатин, ванкомицин, метронидазол, гентамицин, бактериофаг.

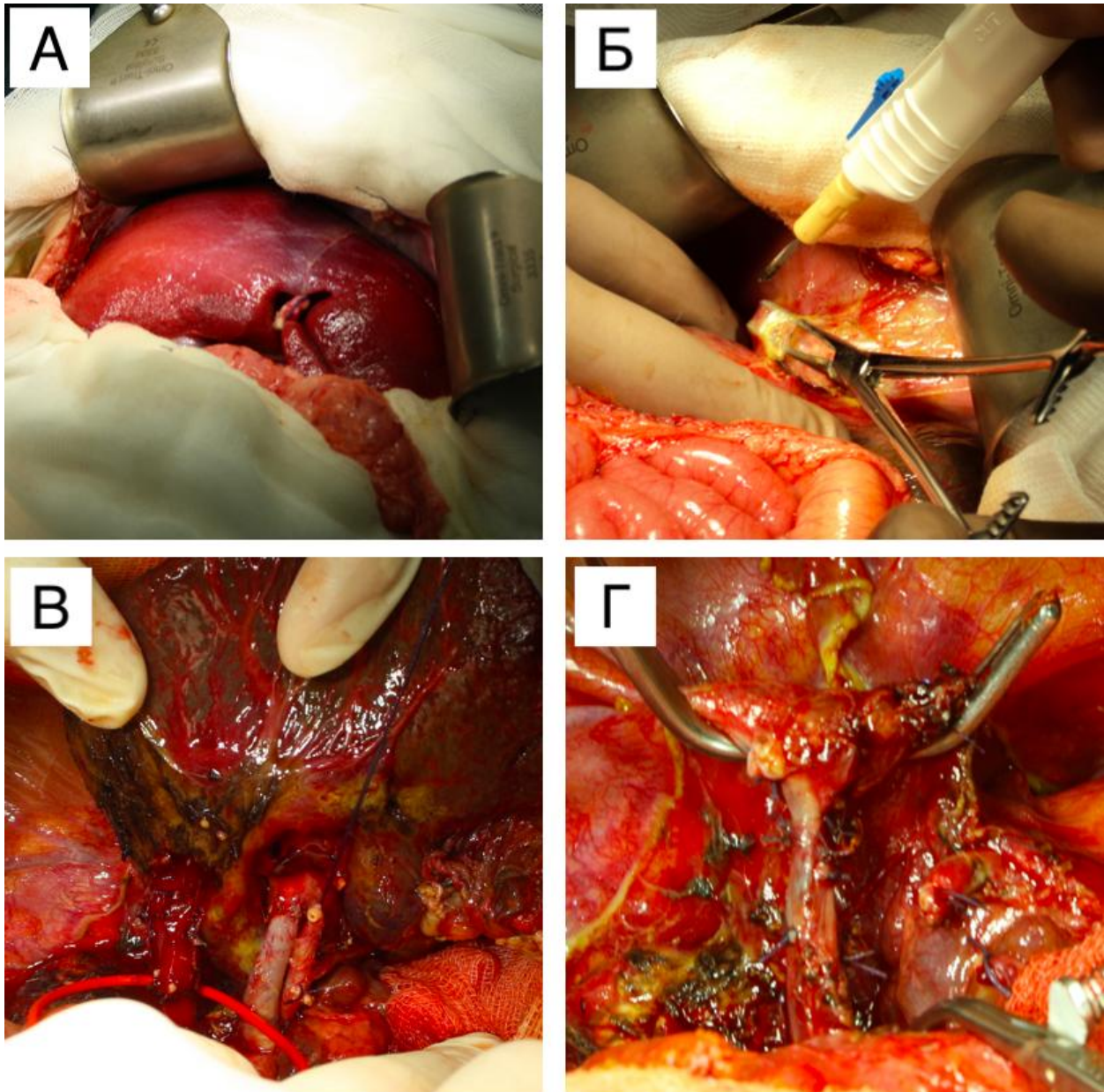
## **2.5 Гепатэктомия и методики имплантации фрагментированных трансплантатов**

Гепатэктомии, реваскуляризации и билиарные реконструкции трансплантатов осуществлялись по стандартным принятым в нашем Центре методикам.

### ***2.5.1 Техника гепатэктомии и трансплантации левостороннего латерального сектора печени у детей***

Техника имплантации ЛЛС, полученных с применением методики сплит-трансплантации у посмертного донора и трансплантации ЛЛС, полученных путем резекции фрагмента печени у прижизненного донора не имели принципиальных различий и выполнялись в сходной хирургической технике, описанной ниже.

В качестве хирургического доступа производилась бисубкостальная лапаротомия с разведением раны ретрактором (Omnitract, ранорасширитель Сигала) (Рисунок 16А). Мобилизация печени начиналась с последовательного рассечения серповидной, левой треугольной, венечных связок (Рисунок 16Б), затем отсекались правая треугольная и печеночно-желудочная связки печени. После этого мобилизовывался подпеченочный, ретропеченочный и ретрокавальный отделы НПВ с лигированием и пересечением правой надпочечниковой вены, впадающей в НПВ. Следующим этапом происходила мобилизация основных структур печеночно-двенадцатиперстной связки: печеночная артерия и воротная вена – до долевых ветвей, холедох (при наличии) перевязывался и отсекался.

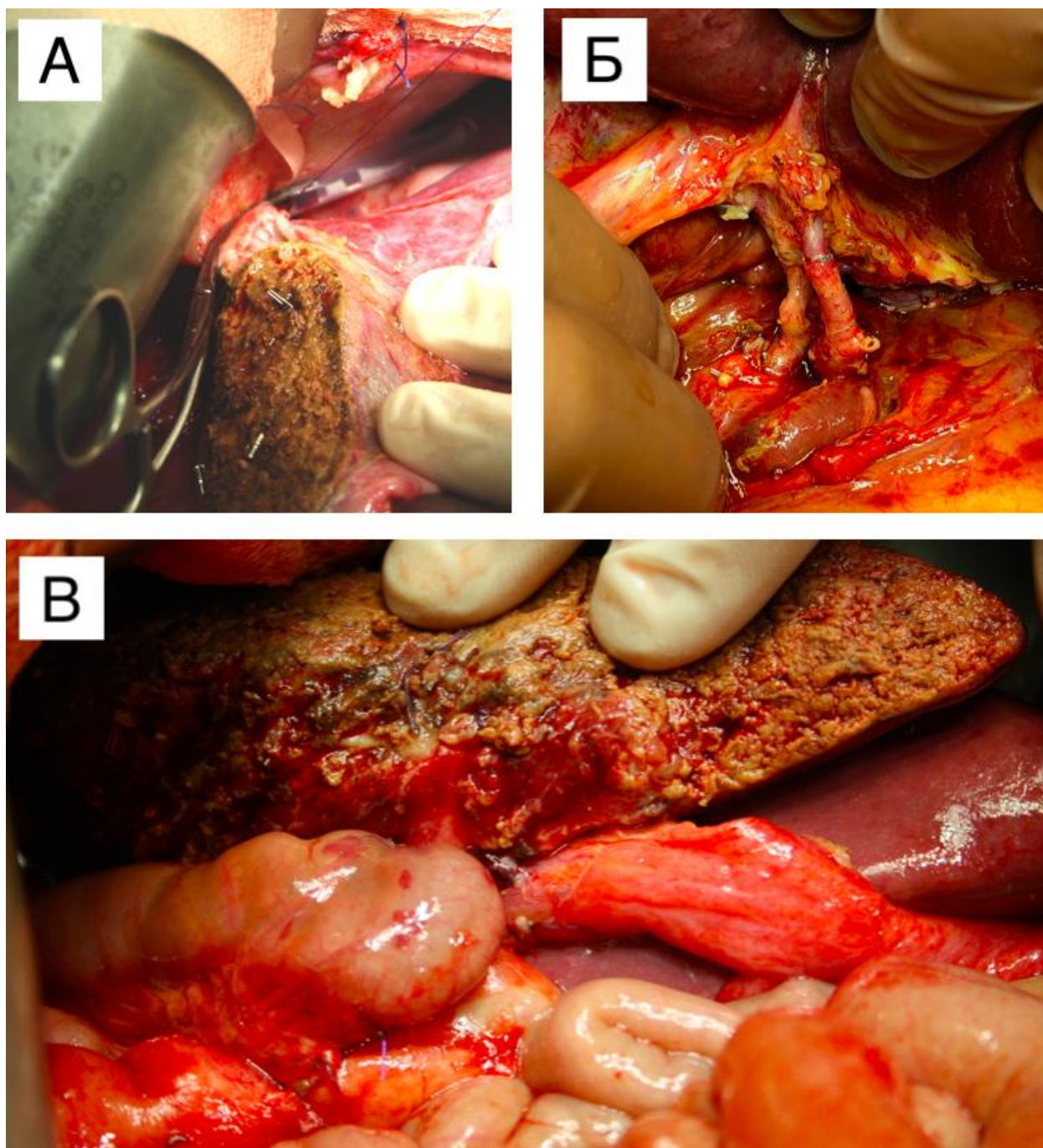


**Рисунок 16 - Основные этапы гепатэктомии у реципиентов ЛЛС.  
А-экспозиция операционного доступа; Б-мобилизация связочного  
аппарата печени; В-мобилизация сосудов печени; Г-гепатэктомия с  
сохранением нижней полой вены**



После мобилизации печени и скелетизации афферентных сосудов, перевязывались короткие вены НПВ (Рисунок 16В). При этом, в зависимости от технической сложности выделения коротких вен, идущих к НПВ от правой доли и I сегмента, а также степени выраженности портальной гипертензии, использовали технику, либо с полной сосудистой изоляцией печени (пережатие над- и подпеченочного отдела НПВ, лигирование и пересечение воротной вены и печеночной артерии), либо на сохраненном венозном кровотоке (боковое отжатие НПВ на уровне печеночных вен).

После этого выполняли гепатэктомию (с сохранением нижней полой вены). НПВ при этом в большинстве случаев была отжата сосудистыми зажимами в над- и подпеченочных отделах (Рисунок 16Г). В отдельных случаях (при отсутствии портальной гипертензии) использовали технику без пережатия НПВ.



**Рисунок 17 - Реконструкции у реципиентов ЛЛС: А-гепатико-кавальная; Б-артериальная и портальная; В-билиарная**

Гепатико-кавальный анастомоз накладывался нитью PDS 5.0 непрерывно (Рисунок 17А), между устьем левой печеночной вены донорского ЛЛС и отверстием в НПВ реципиента (отверстие создавалось путем соединения устьев печеночных вен реципиента, при необходимости

оно расширялось рассечением вниз, вдоль ствола НПВ) в условиях полного, либо бокового отжатия НПВ.

Далее выполнялся порто-портальный анастомоз нитью PDS 6.0 по методике конец в конец, либо конец в бок (при выраженном мисматче анастомозируемых сосудов), с предварительным рассечением воротной вены реципиента по направлению к конфлюэнсу селезеночной и верхней брыжеечной вен.

Артериальный анастомоз накладывался нитью PDS 7.0, конец в конец, непрерывно, либо отдельными узловыми швами нитью Prolene 7.0.

По окончанию сосудистых анастомозов (Рисунок 17Б), начиналась билиарная реконструкция, путем наложения гепатикоюностомы нитью PDS 6.0, отдельными узловыми швами с выключенной по Ру петлей тощей кишки, конец-в-бок (Рисунок 17В). В некоторых случаях по усмотрению хирурга, применялась методика каркасного дренирования желчных протоков по Фелькеру (в качестве дренажа использовался ЦВК 16 Fr).

### ***2.5.2 Техника гепатэктомии, методика трансплантации правой доли, полученной от прижизненного донора***

Гепатэктомия у данного контингента выполнялась с сохранением НПВ и не имела существенных различий с предыдущей группой реципиентов ЛЛС (см. выше).

В качестве хирургического доступа выполнялись разрезы J-образный (стандартно), либо по типу «Мерседес» (по показаниям).

Мобилизация связочного аппарата печени не отличалась от мобилизации у реципиентов ЛЛС (см. выше). В связи с выраженными венозными коммуникантами, ретропеченочный и ретрокавальный отделы мобилизовались с особой прецизионностью и обязательным дублированием лигатур клипсами. При диссекции основных структур в воротах печени, по возможности, сохранялась максимальная длина и кровоснабжение холедоха для последующего наложения гепатико-холедохоанастомоза конец-в-конец.

Выполняли гепатэктомию с сохранением нижней полой вены.

Кавальный анастомоз выполнялся нитью PDS 4.0 непрерывно, между устьем правой печеночной вены трансплантата и культей правой вены реципиента.

Порто-портальный и артериальный анастомозы накладывались конец-в-конец непрерывно, нитью PDS 5.0/6.0.

Билиарная реконструкция осуществлялась путем наложения гепатико-холедохоанастомоза, либо билидигестивного анастомоза с выключенной по Ру петель тощей кишки, нитью PDS 6.0.

### ***2.5.3 Техника гепатэктомии, методика трансплантации расширенной правой доли***

Хирургический доступ осуществлялся лапаротомией по типу «Мерседес» или J-образный доступ. Во всех случаях применяли технику гепатэктомии с резекцией НПВ.

Мобилизация связок и основных структур в воротах печени не отличалась от реципиентов с праводолевыми трансплантатами.

Кавальная реконструкция выполнялась по «классической» методике с формированием верхнего и нижнего кава-кавального анастомозов.

Портальная, артериальная и билиарная реконструкции выполнялись в стандартной, описанной ранее методике [120, 121].

Таким образом, трансплантация РПД тактически не отличалась от трансплантации целой печени посмертного донора.

## **2.6 Обследование, подготовка и хирургическая техника у родственной пары (донор/реципиент)**

Данные материалы подробно освещены в предыдущих работах [90, 94, 122].

Обследование потенциальных родственных доноров было более прецизионным и требовало соблюдение мер направленных на обеспечение гарантии жизни и здоровья родственного донора, а также получение достаточного по размеру и функции трансплантата.

Всем без исключения потенциальным родственным донорам в обязательном порядке проводились МСКТ-исследования с контрастированием печеночных сосудов и последующей биопсией печени. Помимо стандартных лабораторных анализов также выполнялось ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ ОБП. Для исключения патологии со стороны других органов проводилась предварительная консультация узких специалистов (ЛОР, гинеколог/уролог, стоматолог). В остальном, принципиальных различий в селекции потенциальных реципиентов для родственной трансплантации от реципиентов для трансплантации фрагмента печени не было. Как и при общемировых подходах, GRWR менее 1 % считался показателем недостаточного объема паренхимы трансплантата (как у родственного, так и у трупного), а процент оставшейся паренхимы печени по отношению ко всей массе печени родственного донора не превышал 40%.

### **2.6.1 Хирургическая техника левосторонней латеральной секторэктомии печени у родственного донора**

Данная методика была аналогичной, и ничем не отличалась от разделения печени по методике *in situ* (см выше).

### **2.6.2 Правосторонняя гемигепатэктомия у родственного донора**

Для ее осуществления, вначале производилась мобилизация левой доли печени, аналогично как и при левосторонней латеральной секторэктомии (см выше). Далее пересекалась правая венечная и правая треугольная связки. Диссекция кавальных ворот завершалась обнаружением устьев правой и срединной печеночных вен. Для осуществления полной мобилизации правой доли печени, отвязывались и пересекались короткие вены в ретропеченочном отделе, дренирующие 5, 8-е сегменты. Связка *Макиучи* разделялась биполярной коагуляцией. При обнаружении вен от 5 и 8-го сегментов более 5 мм, они сохранялись и в дальнейшем производилась их реконструкция. Мобилизационный этап правой доли печени завершался обходом правой вены и проведением под нее тесьмы.

Перед мобилизацией печеночно-двенадцатиперстной связки, производилась холицистэктомия с оставлением длиной культы пузырного протока. Далее до бифуркации мобилизовывались правая печеночная артерия и правая воротная вена. В конце, ранее проведенная тесьма под правой веной, заводилась под бифуркацию правой печеночной артерии, бифуркацию правой воротной вены и правого печеночного протока (по возможности).

Плоскость резекции намечалась с использованием УЗИ-датчика (на 2 см латеральнее проекции срединной вены). Принцип разделения паренхимы был таким же, как и при левосторонней латеральной секторэктомии (см выше). Вены дренирующие 5 и 8-й сегменты отвязывались и пересекались, либо сохранялись до момента эксплантации (в индивидуальном порядке решался вопрос о

дальнейшей их реконструкции на реципиенте, когда их диаметр превышал 5-7 мм). Правый печеночный проток пересекался ножницами, его культя на стороне общего печеночного протока ушивалась нитью PDS 5.0.

Эксплантация производилась путем отвязывания и пересечения правой печеночной артерии выше бифуркации. Далее на правую воротную вену накладывались два сосудистых зажима с последующим пересечением сосуда между ними. Правая вена пересекалась после наложения на ее устье сосудистого зажима, после чего трансплантат перемещался в таз с ледяной «кашей». Перфузия проводилась технически по аналогии с ЛЛС, вначале канюлировалась и перфузировалась воротная вена (5000 мл раствора «Кустадиол»), далее канюлировалась и перфузировалась артерия трансплантата (суммарно - 200 мл физиологического раствора + 10000 ЕД гепарина).

### **2.7 Основные этапы ведения послеоперационного периода реципиентов левостороннего латерального сектора и расширенной правой доли печени**

Основные этапы не имели существенных различий с послеоперационным ведением реципиентов перенесших родственную трансплантацию печени, которые подробно изложены ранее [90, 122, 123].

В послеоперационном периоде всем без исключения реципиентам проводилась инфузионно-трансфузионная терапия (СЗП, трансфузия альбумина и эритроцитарной массы по показаниям), антибактериальная терапия (вначале антибиотики широкого спектра, далее по посевам), корректировался водо-электролитный баланс крови. Назначалась профилактическая антиагрегантная (Пентоксифиллин – 5 мг/кг) и антикоагулянтная терапии (нодрапарин кальция – 200 МЕ/кг). При ухудшении кровотока в трансплантате по данным УЗИ, применялся «гепариновый протокол» под контролем АЧТВ (61-80 сек).

Обязательным условием в ранние сроки (7-10 дней) являлся постоянный мониторинг (каждые 3 часа, либо чаще при необходимости) артериального давления, ЧСС, пульсоксиметрии, темпа диуреза, температуры тела, КЩС крови, водного баланса.

В течении первых 2-х недель оценивался ежедневный лабораторный контроль функции печеночного трансплантата, почек, системы гемостаза.

Ультразвуковой контроль эхогенности паренхимы трансплантата, характеристика его кровотоков, а также мониторинг возможных скоплений жидкости осуществлялся каждодневно в течении первых двух недель. В последующем 2-3 раза в неделю, либо чаще при наличии показаний.

Параметры для оценки адекватности функции трансплантата не отличались от трансплантатов, полученных от родственных доноров, которые освещены в ранних работах [122].

Иммуносупрессивная терапия проводилась стандартно по схеме:

А) Инфузия метилпреднизолона 10 мг/кг интраоперационно, далее с первых п/о суток инфузия по 2 мг/кг, с постепенным переходом (в течении первой недели) на пероральный прием в дозе 0,2 мг/кг.

Б) Инфузия базиликсимаба (симулект) 20 мг (детям с массой тела меньше 20 кг - 10 мг) интраоперационно, далее в такой же дозировке на 4-е п/о сутки.

В) Ингибиторы кальцийневрина (такролимус) реципиентам, получивших орган от посмертного донора, назначались в дозировке 0,1-0,2 мг/кг на 1 день раньше, то есть на 3-е п/о сутки (при формировании гепатико-еюностомы) и на 2-е п/о сутки при формировании билио-билиарного анастомоза, либо при сохранении «старой» петли Ру. Реципиенты, которым выполнялась родственная трансплантация, вне зависимости от типа трансплантата принимали «Такролимус» стандартно в конце 4-х п/о суток в такой же дозировке.

Г) Микофенолаты (Майфортик, СеллСепт) назначались всем «сплит-реципиентам» (при отсутствии показаний), а «родственным» реципиентам – только по показаниям (наличие реакции отторжения трансплантата,



невозможность назначения или увеличения дозировки по каким-либо причинам метилпреднизолона, ингибиторов кальциневрина).

Сроки госпитализации устанавливались в индивидуальном порядке.

Контроль в послеоперационном периоде осуществлялся по стандартной схеме (при необходимости чаще): 1-й контроль через 1 месяц после трансплантации; 2-й - через 2 месяца п/о; 3-й - через 3 месяца п/о; 4-й - через 6 месяцев п/о; далее — раз в полгода.

## **2.8 Статистический анализ результатов исследования**

Статистическая обработка полученных величин осуществлялась методом псевдорандомизации (propensity score matching – PSM), так как этот способ устраняет конфаундинг-эффект различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп в обсервационных исследованиях. Метод PSM сравним по эффективности с регрессионным анализом [124], но не требует при этом большого размера выборочной совокупности, что явилось оптимальным условием для нашего исследования. PSM вычисляется с использованием логистической регрессии. Модель включала в себя следующие критерии у реципиентов: возраст, пол, масса тела, год оперативного вмешательства, тип трансплантата, диагноз, количество баллов по шкале MELD,PELD.

Также осуществлялись стандартные методы статистического анализа с использованием пакета программ для компьютеров: SPSS V 23.0, Microsoft Office Excel (MicroSoft, США).

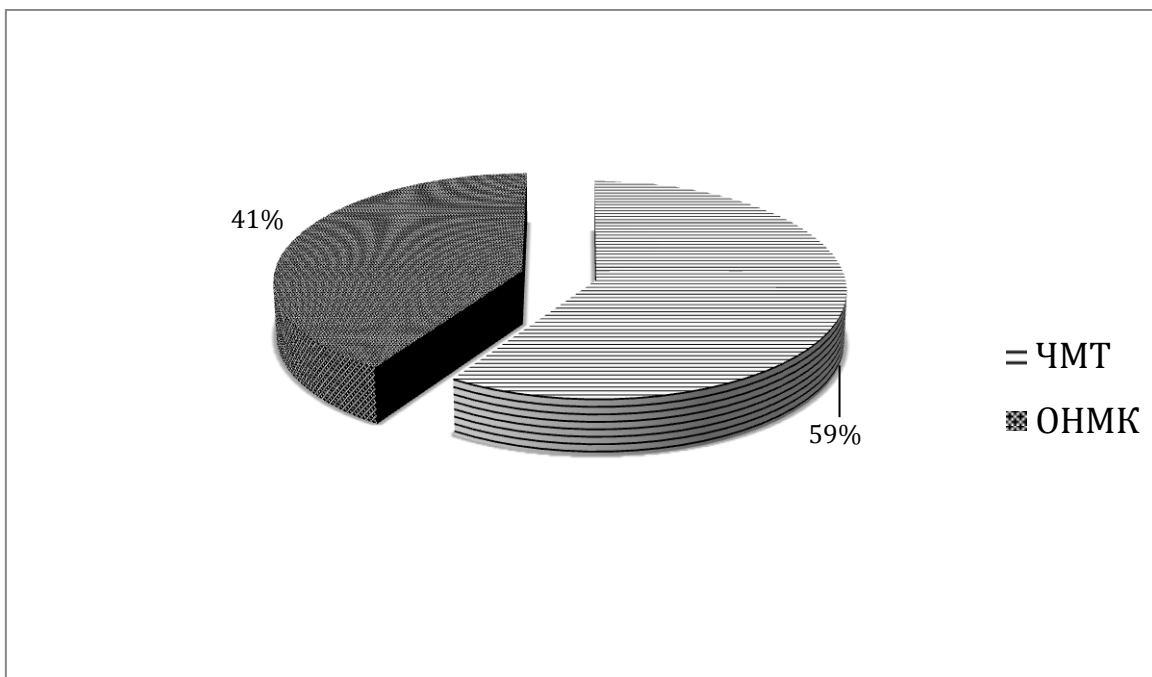
Данные представлены как медиана, интерквартильный размах с указанием минимальных и максимальных значений, либо как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm S.D.$ ). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для сравнения переменных 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 ( $p < 0,05$ ).

### ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ СЕЛЕКЦИИ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ФРАГМЕНТИРОВАННЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПОСМЕРТНЫХ И РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ

#### 3.1 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  $25,7 \text{ кг/м}^2$  ( $\pm 2,9$ ).

Основными причинами смерти головного мозга являлись черепно-мозговые травмы ( $n=14$ ; 59%), в остальных случаях причинами послужили острые нарушения мозгового кровообращения ( $n=8$ ; 41%) (Рисунок 18).



**Рисунок 18 - Основные причины смерти головного мозга у доноров фрагментов печени**

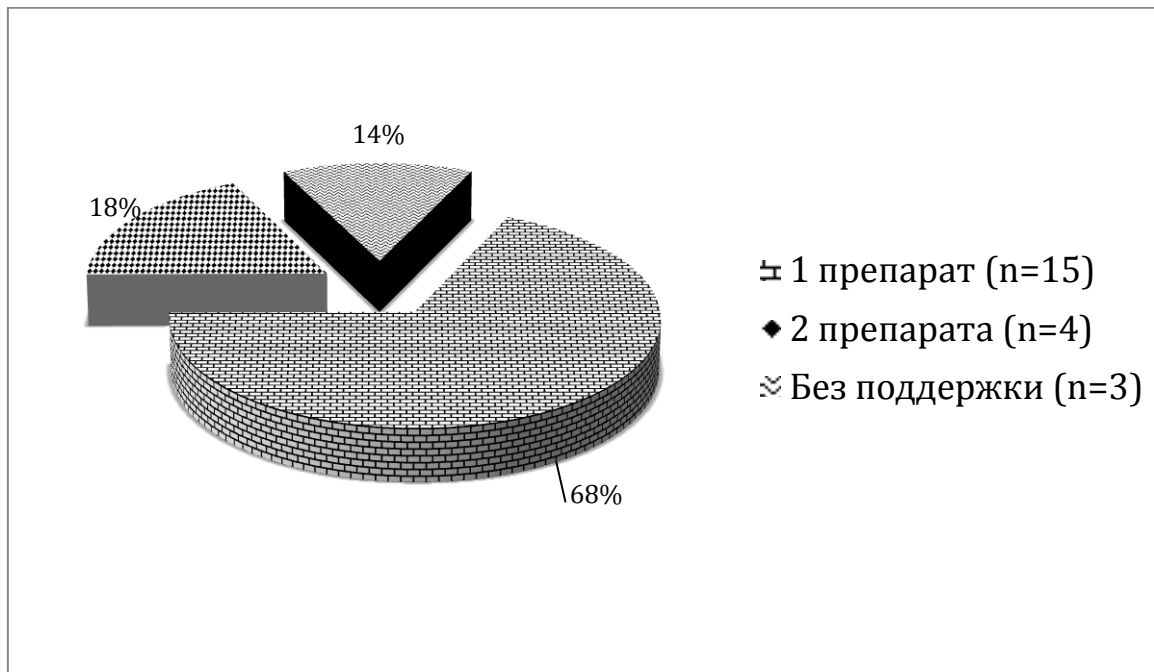
Все посмертные доноры имели идентичную или совместимую группу крови по системе АВ0 с реципиентами.

На день эксплантации средний уровень АЛТ колебался в пределах 32 МЕ/л ( $\pm 17,7$ ), АСТ – 45,5 МЕ/л ( $\pm 33,5$ ), средний уровень общего билирубина

составлял 11,3 мкмоль/л ( $\pm 8,3$ ), а уровень натрия в среднем был 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.

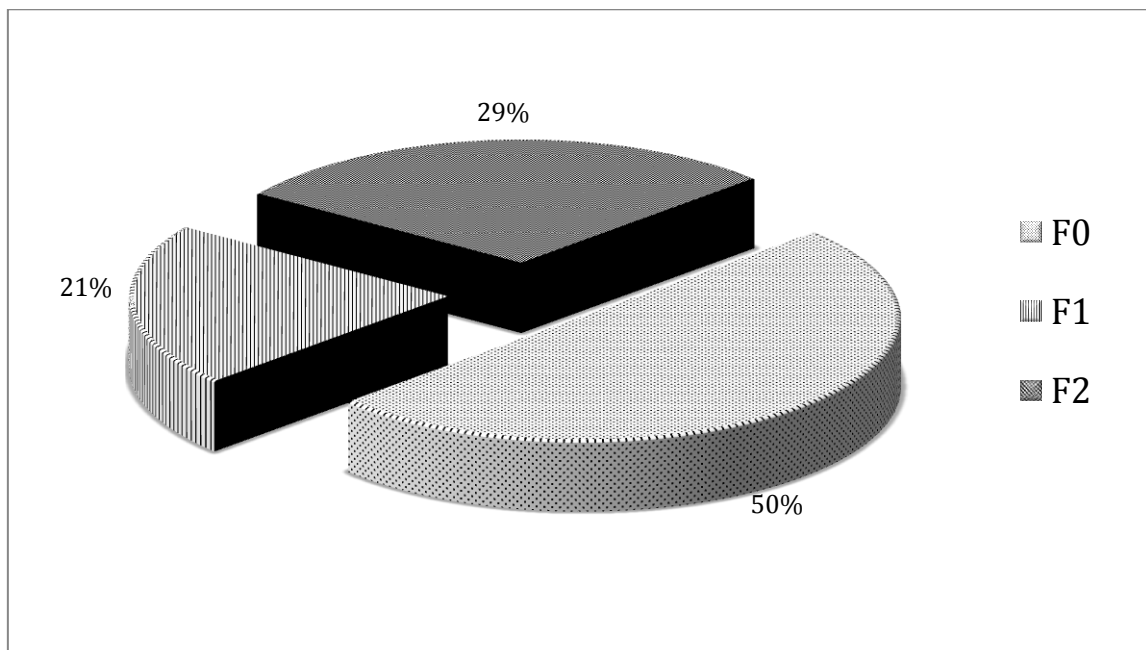
Ультразвуковая картина печени на этапе оценки в основном считалась удовлетворительной (77,3%) и лишь в у 4-х доноров отмечалась умеренная гиперэхогенность паренхимы печени. Учитывая наличие у них остальных показателей в пределах нормы, данное обстоятельство не являлось поводом к исключению этих доноров 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, либо умеренных дозах. Два препарата использовались у 4-х доноров (18 %) (Рисунок 19). Максимальная дозировка норадреналина составляла 900 нг/кг/мин, допамина - 10 мкг/кг/мин.



**Рисунок 19 - Процентное выражение кардиотонической и вазопрессорной поддержки у доноров со смертью головного мозга**

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). Данные показатели отражены на рисунке 20.



**Рисунок 20 – Ретроспективный анализ результатов биопсии печени у посмертных доноров**

Методика «сплит» применялась только у доноров с установленным диагнозом «смерть головного мозга» в условиях сохраняющегося кровообращения.

Разделение паренхимы печени начиналось в большинстве случаев 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 двух случаях методика «*Ex situ*» рассматривалась изначально.

### 3.2 Сравнительная характеристика параметров доноров в исследуемой и контрольной группах

Все лабораторно-инструментальные параметры у родственных доноров находились в пределах нормы, что является неотъемлемой составляющей родственного донорства и не представляет клинического интереса для сравнения с данными посмертных доноров.

Основные параметры доноров обеих групп отражены в таблице 7.

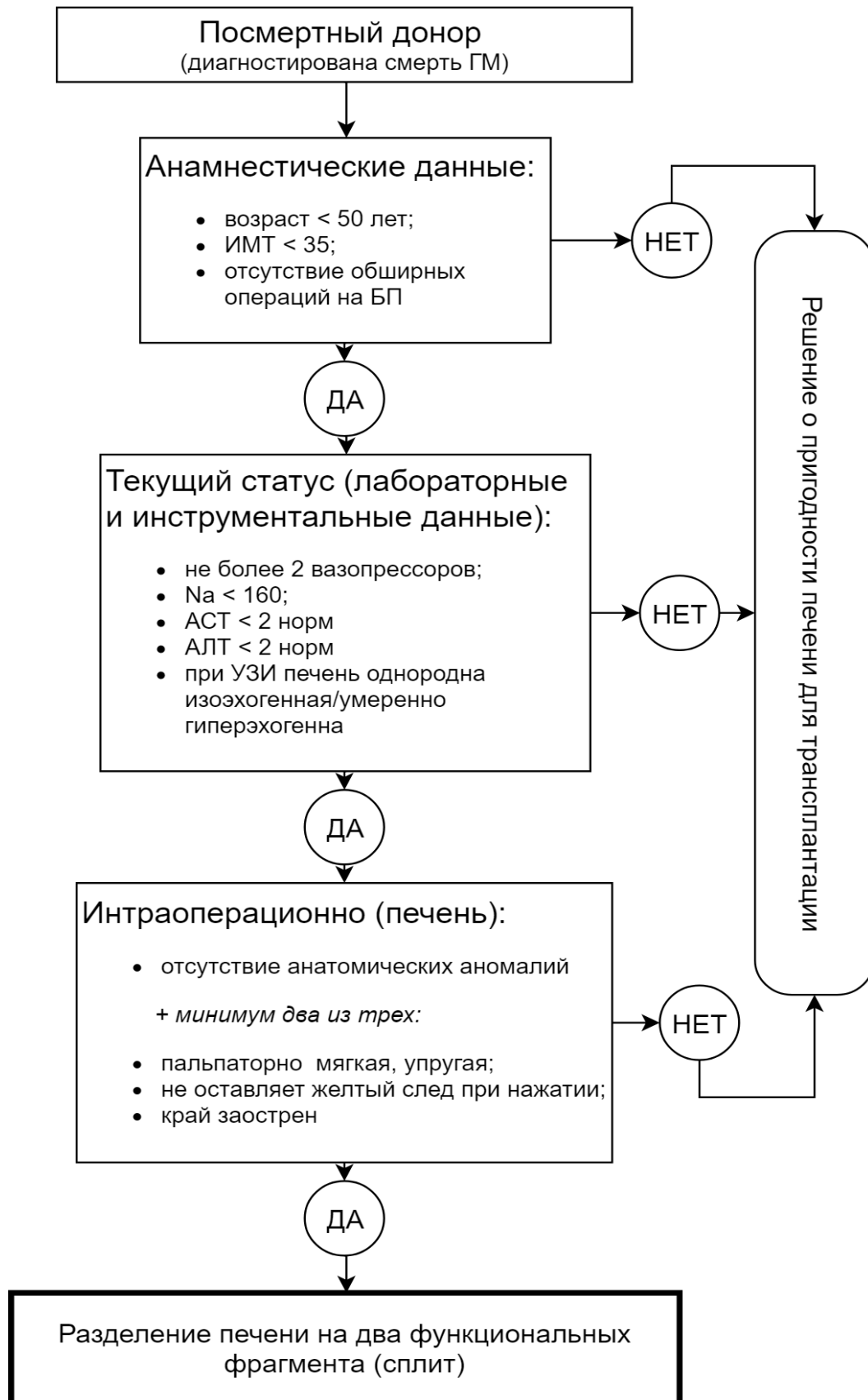
**Таблица 7 - Основные параметры доноров в исследуемой и контрольной группах**

Параметры, количество	Доноры исследуемой группы (посмертные), 22	Доноры контрольной группы (ЛЛС/ПД), 44	Значение <i>p</i>
Возраст, ср. знач. ± станд. откл.	32,4±8,3	31,9±6,4	0,80
Пол, количество м/ж	19/3	10/12	0,04
Общ. бил., ср. знач. ± станд. откл., мкмоль/л	11,4±8,5	14,1±4	0,157
АЛТ, ср. знач. ± станд. откл., МЕ/л	31,4±17,8	25,1±6,5	0,122
АСТ, ср. знач. ± станд. откл., МЕ/л	45,5±34,1	23,1±5,8	0,006
ИМТ, ср. знач. ± станд. откл., кг/м <sup>2</sup>	25,7±2,9	21,9±1,9	<0,001

При сравнении возраста и уровня билирубина среди донорских групп не выявлено значимого отличия. Преимущественно женский пол превалировал в исследуемой группе доноров.

Таким образом при сравнении основных донорских параметров следует заключить, что исследуемая группа доноров в значительной степени отличается по более высокому уровню трансаминаз, а также ИМТ. Неудивительно, что данное обстоятельство является фактором более низкого качества паренхимы печени у данной группы доноров.

В мире существует множество протоколов по отбору доноров для проведения сплит-трансплантации печени, однако нет единых подходов. В свою очередь проанализировав мировой и основываясь на личном опыте, мы разработали собственный алгоритм селекции посмертных доноров для проведения сплит-методики (Рисунок 21).



**Рисунок 21 - 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.

### **3.3 Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп реципиентов левостороннего латерального сектора печени**

В исследуемую группу вошли 22 реципиента, которым была выполнена трансплантация ЛЛС печени от посмертных доноров. Среди которых, 9 мальчиков и 13 девочек, в возрасте от 6 мес. до 6,5 лет (среднее значение  $22,1 \pm 23,1$  мес.), масса тела колебалась от 4,5 до 14,5 кг (среднее значение  $8,9 \pm 3,4$  кг). Наиболее частыми показаниями к трансплантации были дети с циррозом печени в исходе атрезии желчевыводящих путей ( $n=11$ ; 50%), с дисфункцией трансплантата ( $n=4$ ; 18,3%), а также циррозом в исходе болезни Кароли ( $n=3$ ; 13,5%). Среднее значение GRWR находилось в пределах 4,1% ( $\pm 1,3$ ). Уровень PELD в данной группе в среднем составил 19,2 ( $\pm 11,2$ ). (Таблица 8)



**Таблица 8 - 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

Из таблицы 8 видно, что проведение псевдорандомизации (PSM) позволило сделать группы максимально эквивалентными (достоверной разницы не получено ни по одному из параметров).

В контрольную группу вошли 22 реципиента, получившие трансплантаты ЛЛС печени от родственных доноров. Как видно из таблицы, среди них было 10 мальчиков и 12 девочек, со средним значением возраста и массы тела 14 мес. и 8 кг, соответственно. Трансплантация в большинстве случаев в этой группе проводилась в результате цирроза печени в исходе

билиарной атрезии, болезни Байлера и болезни Кароли (см. Таблицу 8). Среднее значение GRWR находилось в пределах 3,9% ( $\pm 0,8$ ), а уровень PELD в среднем составлял 19,9 ( $\pm 9,4$ ). Ранее прооперированные были 12 реципиентов, из которых 11 перенесли операцию по Касаи (в результате атрезии ЖВП и синдрома Кароли), одному реципиенту была выполнена атипичная резекция 4 сегмента (по поводу гепатобластомы).

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

Разделение печени в этих группах проводилось с использованием биполярной коагуляции и орошением зоны резекции физиологическим раствором натрия хлорида, а также с применением ультразвуковых диссекторов (Sonoca 300, CUSA) в группе родств. ЛЛС. Для группы сплит-ЛЛС при разделении по методике «Ex situ» (в условиях нашего центра) применялись аналогичные ультразвуковые диссекторы с биполярной коагуляцией.

Холодовая ишемия в группе сплит-ЛЛС, в среднем составляла 270,2 мин. ( $\pm 123,3$  мин). Интересным фактом является то, что максимальная холодовая ишемия в нашем исследовании (в группе сплит-ЛЛС) составила почти 11 часов (орган был изъят и транспортирован из другого города (удаленность от Москвы - 1350 км), после чего в Центре проведено разделение на препаровочном столике по методике “ex situ”). Оба пациента (ребенок и взрослый) живы по настоящее время, с нормальной функцией трансплантата (период наблюдения на момент написания диссертации составил 1 год и 10 месяцев).

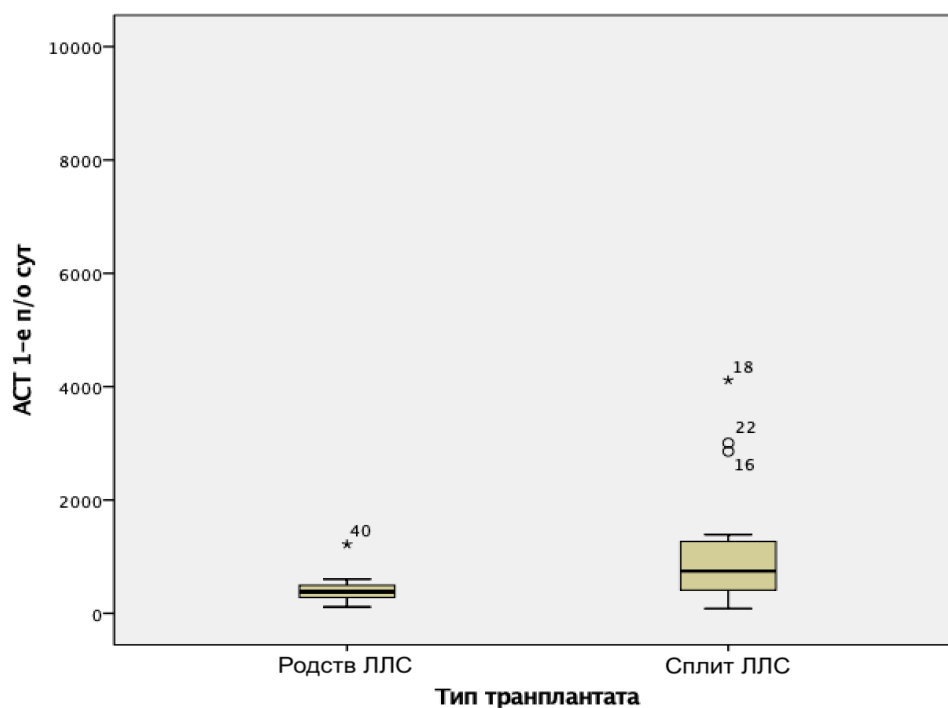
В таблице 9 суммированы данные по основным биохимическим показателям, демонстрирующих цитоллиз гепатоцитов (АЛТ, АСТ) и желтуху (общий билирубин), что в целом отражает степень ишемическо-

реперфузионного поражения, а также динамику восстановления трансплантата, то есть нормализацию показателей.

**Таблица 9 - Основные биохимические 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	<b>0,029</b>
	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

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 ( $p = 0,029$ ). Эти значения представлены ниже (Рисунок 22).



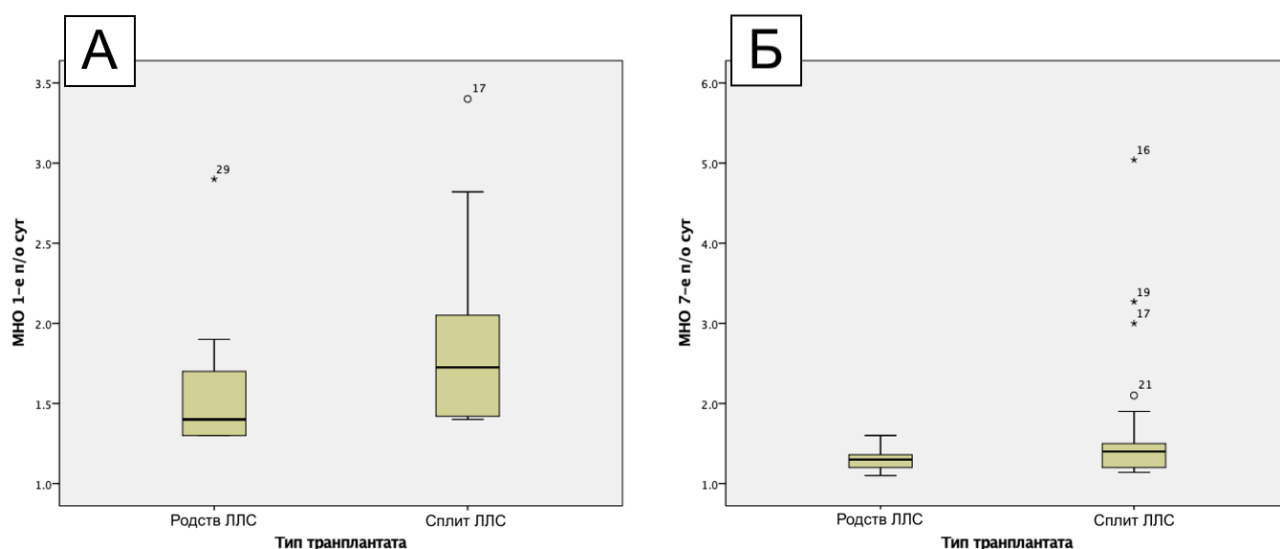
**Рисунок 22 - Динамика уровня АСТ в исследуемой и контрольной группах реципиентов левостороннего латерального сектора на 1-е п/о сутки**

Такие показатели коагулограммы, как ПТИ и МНО отражают функцию трансплантата у пациентов после пересадки печени. Эти параметры также проанализированы у реципиентов контрольной и исследуемой групп и суммированы в таблице 10.

**Таблица 10 - Показатели МНО и ПТИ у реципиентов обеих групп в послеоперационном периоде**

Лабораторные показатели	Послеоперационные сутки	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение <i>p</i> (Манн-Уитни)
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	<b>0,003</b>
	7	1,7 ± 0,4	1,3 ± 0,05	<b>0,045</b>
	14	1,3 ± 0,2	1,24 ± 0,05	0,792
	21	1,2 ± 0,06	1,21 ± 0,05	0,137

Как видно из нее, 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. Различие отражено на рисунке 23.



**Рисунок 23 - Динамика МНО в исследуемой и контрольной группах реципиентов левостороннего латерального сектора на 1-е (А) и 7-е (Б) п/о сутки**

Таким образом следует заключить, что на основании анализа основных лабораторных параметров в послеоперационном периоде, исследуемая группа 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.

Сосудистые и билиарные реконструкции в данных группах выполнялись одинаково и не имели принципиальных различий (см. Глава 2).

В таблице 11 представлены осложнения в исследуемой и контрольной группах ЛЛС.

**Таблица 11 - Послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах**

<b>Осложнения</b>	<b>Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)</b>	<b>Контрольная группа (родств. ЛЛС)</b>	<b>Значение <i>p</i></b>
Сосудистые n, (%)			
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 n, %			>0,99
-Стриктура	0	0	-
-Свищ	4 (18,4)	4 (18,4)	>0,99
Инфекционные n, %	6 (27,6)	1 (4,6)	0,052
Другие хирургические n, %			
-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

Сосудистые осложнения в группе сплит-ЛЛС возникли у 3-х пациентов (13,8%). В первом случае осложнение характеризовалось тромбозом артерии на 0-е п/о сутки. Во втором – тромбозом портальной системы на 3-е п/о сутки, а в третьем – сочетанным тромбозом печеночной артерии и воротной вены на 1-е п/о сутки.

Данные осложнения обусловлены рядом определенных периоперационных трудностей. Так, оценивая ретроспективно артериальный тромбоз у пациентки Г. на 0-е п/о сутки, можно с уверенностью говорить о дооперационных и интраоперационных предрасполагающих факторах тромбоза, вследствие нарушения структуры нативной интимы печеночной артерии. Интраоперационной предпосылкой тромбоза послужил выраженный спаечный процесс, и как следствие, трудоемкая мобилизация сосудов в ходе ретрансплантации. Дооперационным негативным фактором послужило лечение абсцессов трансплантата путем селективного

внутриартериального введения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Артериальный тромбоз разрешен в первые п/о часы путем экстренной релапаротомии, тромбэктомии катетером Фогарти. В процессе тромбэктомии был поврежден анастомоз, что потребовало повторной реконструкции. Однако на 2-е п/о сутки по данным УЗИ, а затем и РСКТ с контрастированием выявлено сужение артерии трансплантата на уровне анастомоза, что разрешено стентированием в условиях рентген-операционной. Также стоит отметить, что из-за выраженного спаечного процесса, в ходе мобилизации элементов печечно-двенадцатиперстной связки, произошла выраженная деструкция нативной воротной вены. Данное обстоятельство не позволило наложить порто-портальный анастомоз, ввиду этого была выполнена кава-портальная транспозиция (между подпеченочным отделом нативной НПВ и донорской воротной веной), в свою очередь отток из системы воротной вены осуществлялся через порто-кавальные шунты (по данным РСКТ, выполненной до операции). В результате прогрессирующего ДВС-синдрома пациентка скончалась в условиях ОРИТ на 7-е п/о сутки.

Во втором случае, у пациента Ч. предпосылкой к портальному тромбозу (3-е п/о сутки) послужила интраоперационная спленэктомия с последующим восходящим тромбозом культи селезеночной вены и переходом на конфлюэнс. Ситуация была разрешена экстренной релапаротомией на 3-е п/о сутки. Произведена поперечная портотомия (дистальнее анастомоза), тромбэктомия осуществлена катетером Фогарти, с последующим назначением «гепаринового протокола». В последующем рецидивов не отмечалось. Пациент жив, дисфункции трансплантата не отмечается.

В третьем случае, сочетанный тромбоз печеночной артерии и воротной вены на 1-е п/о сутки у пациентки У., произошел в результате имплантации «большого» по размеру трансплантата с развитием компартмент-синдрома. Тромбоз разрешен релапаротомией, тромбэктомией катетером Фогарти. Для минимизации компартмент-синдрома была наложена вакуумная лапаростома с помощью системы Vivano Tec. На 2-е сутки выявлен артериальный стеноз,



который разрешен баллонной дилатацией с последующим стентированием. В дальнейшем рецидивов тромбоза не отмечалось. Пациентка умерла в условиях ОРИТ ввиду прогрессирования СПОН на 26 п/о сутки.

Сосудистые осложнения в группе родств. ЛЛС, в виде признаков артериального тромбоза наблюдалось лишь у одного реципиента (4,5%), который был выявлен на 7-е п/о сутки и разрешился консервативно, путем назначения «гепаринового протокола».

Билиарная реконструкция не имела различий в обеих группах и выполнялась путем наложения гепатико-еюностомы на выключенной по Ру петле тощей кишки. В группе сплит-ЛЛС в одном случае (4,6%) было выполнено каркасное дренирование одного из двух желчных протоков по Фелькеру ввиду диаметра меньше 5 мм и истонченной стенки протока (билиарных осложнений у данного реципиента не наблюдалось). В трех случаях (13,8%) выполнено наружное дренирование ввиду невозможности выполнения билиарной реконструкции из-за интраоперационного развития ДВС-синдрома. Из них в одном случае ДВС-синдром возник в ходе трансплантации, на фоне выраженной коагулопатии, тромбоцитопении, а в двух случаях - на фоне висцеролиза при выраженном спаечном процессе во время ретрансплантации. Все три случая закончились летальностью до 30 дней.

Билиарные осложнения в обеих группах носили общий характер в виде желчных свищей и не имели разницы в процентном соотношении, что составило 18 %. Все билиарные свищи в обеих группах разрешились консервативны методом (пункционное дренирование).

Интраоперационные особенности в группе сплит-ЛЛС заключались в выполнении спленэктомии двум реципиентам по интраоперационным показаниям. Также во время ретрансплантации (по поводу дисфункции трансплантата) пациентке Г., ввиду выраженного спаечного процесса и невозможности использования нативной воротной вены для формирования портального анастомоза, было принято решение об использовании

аутографта из подпеченочного фрагмента НПВ, (предварительно НПВ была отвязана и пересечена выше почечных вен), а гепатико-кавальный анастомоз был наложен с надпеченочным отделом НПВ конец-в-конец.

В группе родств. ЛЛС только в одном случае имелись интраоперационные трудности, связанные с выраженным спаечным процессом (операция по Касаи в анамнезе), в результате которого на 10-е п/о сутки на фоне перфорации тонкой кишки развился перитонит с исходом в сепсис. Пациент умер на 32 п/о сутки в результате прогрессирования СПОН в условиях ОРИТ.

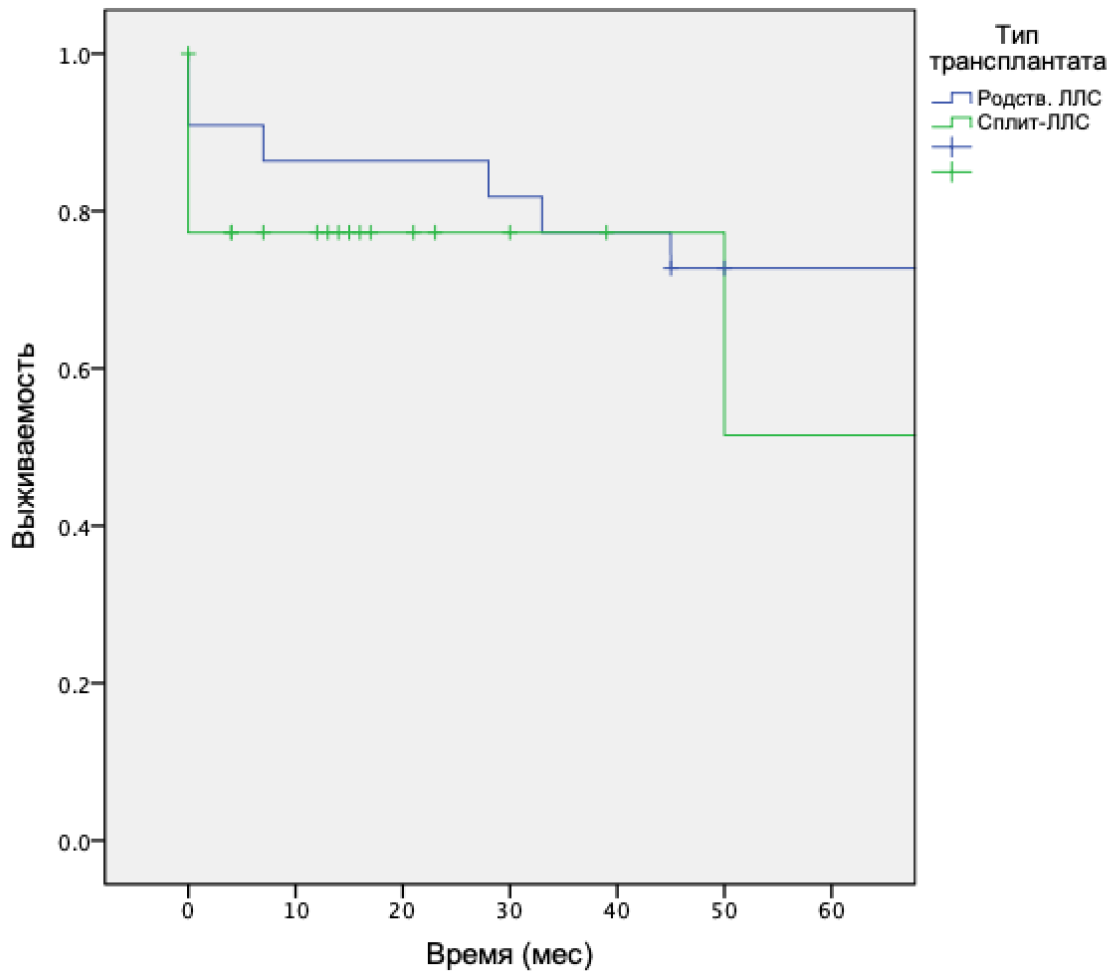
Хирургические осложнения в группе сплит-ЛЛС в виде перфорации полого органа, внутрибрюшного кровотечения, компартмент-синдрома в раннем послеоперационном периоде составили 32,2%. В большинстве случаев осложнения купировались экстренными релапаротомиями, ушиванием перфоративных отверстий, проведением гемостатических мероприятий, наложением лапаростом с помощью вакуумной системы Vivano Тес с программными санациями и постепенным ушиванием лапаростомы.

Хирургические осложнения в группе родств. ЛЛС составили 18,4% и представляли собой внутрибрюшное кровотечение, ОКН (в исходе эвентерации петель тонкой кишки в правую плевральную полость) – разрешены экстренным оперативным путем.

Ранние послеоперационные инфекционные осложнения в группе сплит-ЛЛС, в виде пневмонии, холангиогенного абсцесса (разрешен консервативно), сепсиса наблюдались в 27,6% случаев.

ЦМВ-гепатит, как раннее послеоперационное инфекционное осложнение в группе родств. ЛЛС развился только у одного реципиента (4,6%). Несмотря на проводимую противовирусную терапию, данное осложнение привело к дисфункции трансплантата, что потребовало родственной ретрансплантации в позднем послеоперационном периоде.

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 24.



**Рисунок 24 - Выживаемость реципиентов и трансплантатов левостороннего латерального сектора печени в исследуемой и контрольной группе**

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

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

### **3.4 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. Среди которых, 9 пациентов мужского и 13 женского пола, в возрасте от 8 до 65 лет (среднее значение –  $21,8 \pm 17,5$  лет), масса тела колебалась от 23 до 108 кг (среднее значение –  $45,9 \pm$  кг). Наиболее частой причиной трансплантации являлся цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита  $n=7$  (31,7%). На втором месте причиной послужили циррозы печени неясной этиологии  $n=5$  (22,5%), на третьем - болезнь Вильсона-Коновалова и гипероксалурия  $n=2$  (9,1%). GRWR для данного контингента реципиентов не имел большого практического значения. Средний уровень MELD в данной группе колебался в пределах  $15,6 (+/- 10,2)$ . (Таблица 12).

**Таблица 12 - 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 неясной 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

Предшествующих операций на органах брюшной полости в исследуемой группе не наблюдалось, лишь у одного реципиента в анамнезе было трансъюгулярное портосистемное шунтирование (TIPS) и эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии.

В контрольную группу вошли 22 реципиента, которым была произведена трансплантация ПД печени от родственных доноров. Среди которых отмечается равное разделение по половому признаку, в возрасте от 7

до 56 лет (среднее значение –  $17,9 \pm 12,5$  лет), масса тела колебалась от 21 до 86 кг (среднее значение –  $42,5 \pm 17,5$  кг). Половиной всех (50%) причин для проведения трансплантации являлся цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита. GRWR также не имел большого практического значения для данного контингента реципиентов. Среднее значение MELD составило  $17,3 \pm 10,6$ . Предшествующие операции (по Касаи) были у двух реципиентов.

### **3.4.1 Сравнительный анализ послеоперационных результатов и выживаемости в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах реципиентов**

Печень в группе сплит-РПД по методике «*In situ*» разделялась с помощью биполярной коагуляции, а при «*Ex situ*» (в условиях Центра) дополнительно применялись ультразвуковые диссекторы (Sonoca 300, CUSA). В группе РПД в одном случае потребовалась редукция 6-7-х сегментов (на препаровочном столике), с целью профилактики «*large for size*» синдрома и одна трансплантация являлась симультантной (одновременная трансплантация РПД печени и почки).

В группе сплит-РПД кавальная реконструкция во всех случаях осуществлялась путем наложения двух кавальных анастомозов (бикавальная методика) обвивным непрерывным швом, нитью Prolene 4.0. В группе ПД кавальный анастомоз осуществлялся между культей нативной правой печеночной вены и правой печеночной веной трансплантата.

Артериальная и портальная реконструкции не имели различий.

Ниже, в таблице 13 представлены послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах реципиентов.

**Таблица 13 - Послеоперационные осложнения у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы**

<b>Осложнения</b>	<b>Исследуемая группа (сплит-РПД)</b>	<b>Контрольная группа (родств. ПД)</b>	<b>Значение <i>p</i></b>
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

Сосудистые осложнения в группе сплит-РПД возникли у 2-х реципиентов (9,2%). В первом случае осложнение характеризовалось тромбозом печеночной артерии, развившимся на 2-е п/о сутки. Во втором случае произошел тромбоз воротной вены на 1-е п/о сутки. В обоих случаях проведены экстренные релапаротомии, тромбэктомии катетером Фогарти. В дальнейшем рецидивов не отмечалось.

В контрольной группе (родств. ПД) сосудистых осложнений не отмечалось.

Билиарная реконструкция в группе сплит-РПД в основном осуществлялась путем наложения холедохо-холедохоанастомоза (82%), в отличие от группы ПД, где наложение гепатико-холедохоанастомоза составило 13,6%. В свою очередь, гепатико-еюностомирование на

выключенной по Ру петле тонкой кишки проводилось в основном в группе родств. ПД – 86,4%, а в группе сплит-РПД составило лишь 18%.

Билиарные осложнения в группе сплит-РПД развились в раннем п/о периоде у 3-х реципиентов (13,8%). У одного стриктура, у другого свищ, которые разрешены оперативно, путем разобщения билио-билиарных анастомозов, и формированием гепатико-еюноанастомоза на выключенной по Ру петле тонкой кишки. У третьего реципиента свищ разрешен пункционным дренированием.

В группе родств. ПД билиарные осложнения характеризовались исключительно свищами и составили 22,7%. В большинстве случаев осложнения разрешены пункционным дренированием. В одном случае желчный свищ осложнился разлитым перитонитом, что потребовало проведения санационных релапаротомий.

Спленэктомия в группе сплит-РПД потребовалась 2-м реципиентам по интраоперационным показаниям. В группе родств. ПД интраоперационный этап прошел без особенностей.

Ранние хирургические осложнения в группе сплит-РПД составили 18,2% в виде внутрибрюшных кровотечений, ЖКК, выраженной лимфореи. Релапаротомия потребовалась лишь в одном случае на 1-е п/о сутки, по поводу внутрибрюшного кровотечения из зоны портального анастомоза. Дефект анастомоза ушит дополнительными узловыми швами. В дальнейшем рецидивов кровотечения не отмечалось.

Ранние инфекционные осложнения в обеих группах не отмечались.

Ввиду прогрессирующей дыхательной недостаточности у одной пациентки из группы сплит-РПД в раннем п/о периоде потребовалось проведение ВВ-ЭКМО из-за развившегося ОРДС на фоне гепатопульмонального синдрома (в анамнезе).

Динамика послеоперационных лабораторных показателей отражена в таблице 14.

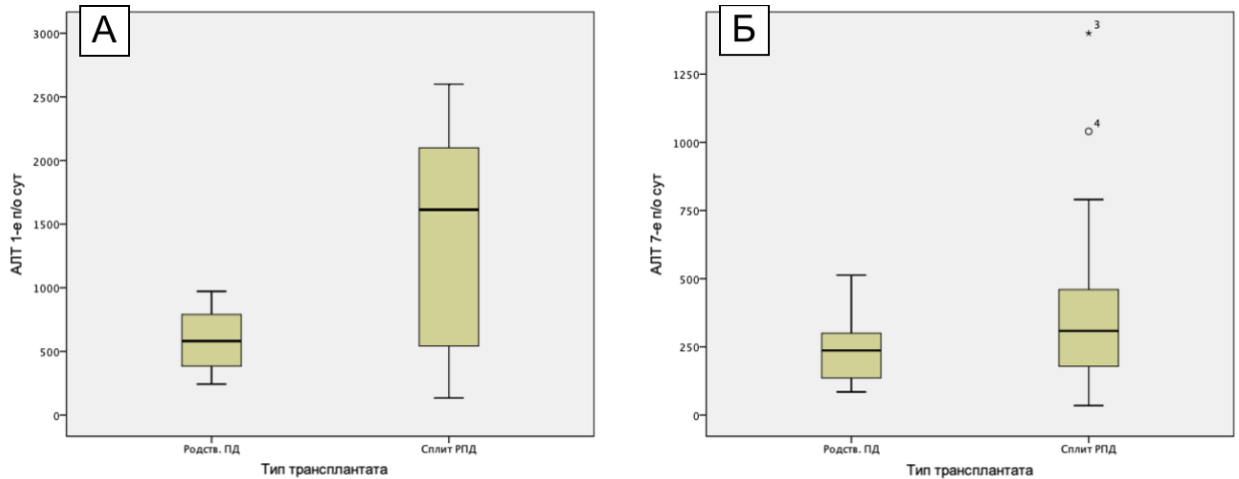


**Таблица 14 - Основные послеоперационные биохимические показатели у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы**

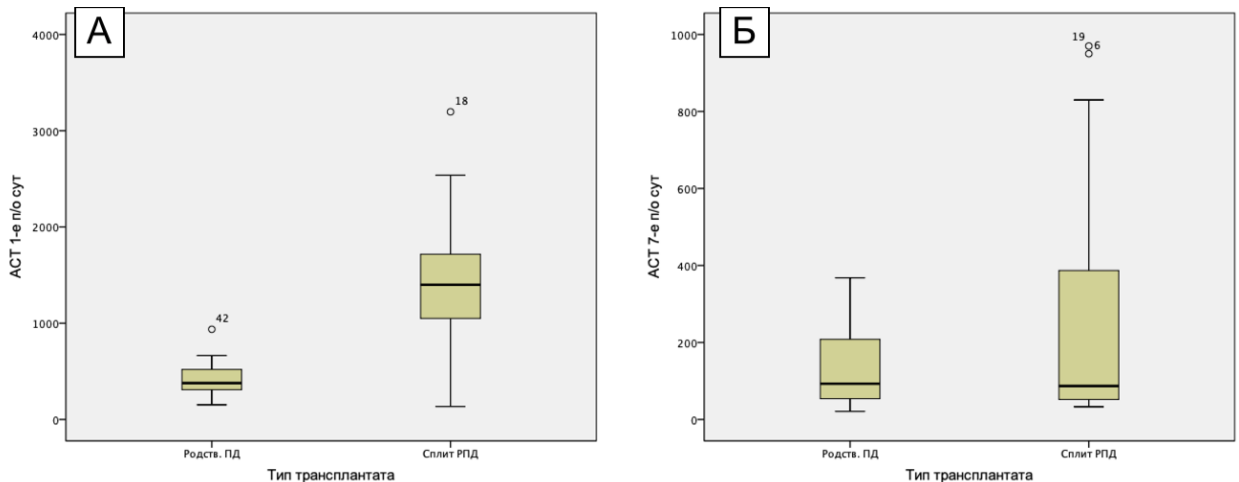
Лабораторные показатели	Послеоперационные сутки	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение <i>p</i> (Манн-Уитни)
АЛТ, МЕ/л	1	1424,2 ± 106,2	588,7 ± 106,2	<b>0,002</b>
	7	409,9 ± 149,7	251,4 ± 57,3	<b>0,046</b>
	14	158,5 ± 47,4	115,5 ± 31,4	0,150
	21	71,4 ± 27,8	52,4 ± 12,9	0,837
АСТ, МЕ/л	1	1435 ± 298,3	416,1 ± 82	<b>&lt; 0,001</b>
	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

Данная таблица отражает динамику таких биохимических показателей как АЛТ, АСТ и общий билирубин. Из нее видно, что контрольная и исследуемая группы отличаются степенью цитолитического синдрома в течение первой недели после трансплантации ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,046$ ), это объясняется наличием более длительной холодовой ишемии, а также компрометацией 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. Динамические показатели уровня трансаминаз в обеих группах отражены на рисунках 25 и 26.

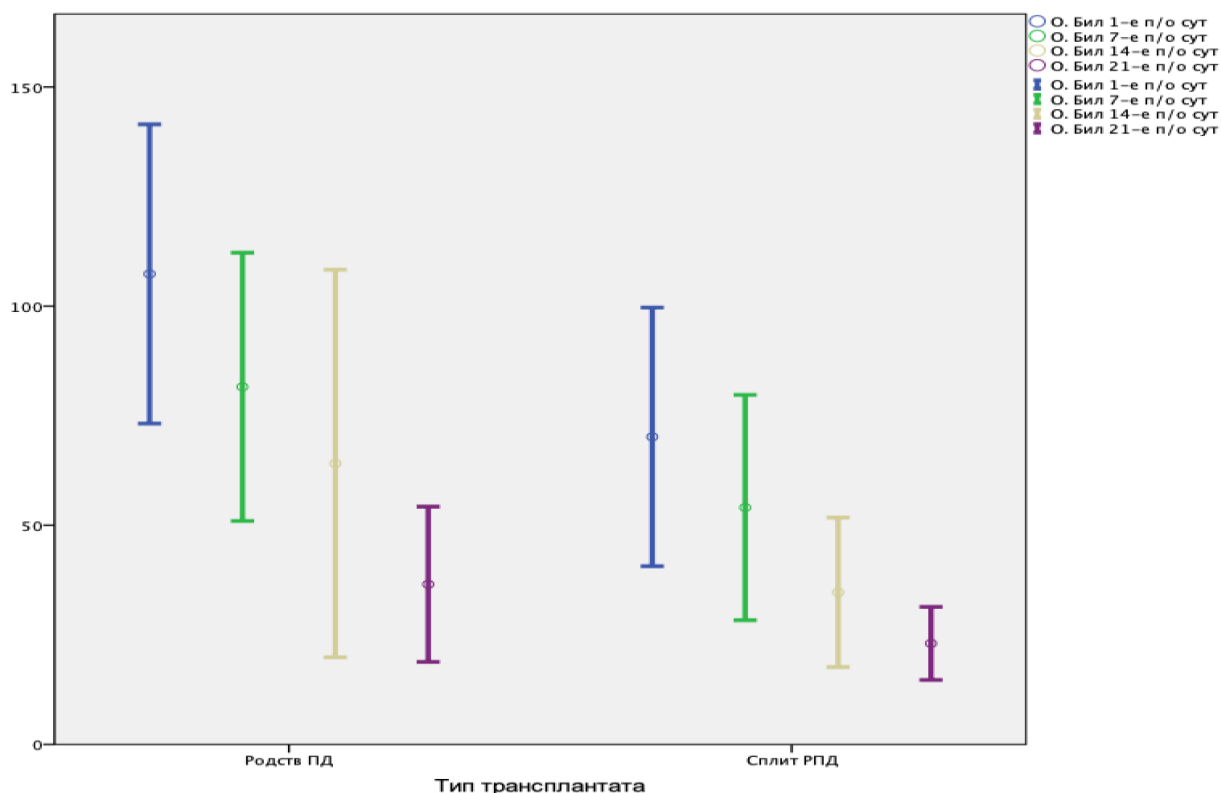


**Рисунок 25 - Динамика АЛТ в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах на 1-е (А) и 7-е (Б) п/о сутки**



**Рисунок 26 - Динамика АСТ в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах на 1-е (А) и 7-е (Б) п/о сутки**

Интересная тенденция выявлена в динамике уровня общего билирубина. Так, у реципиентов родственных трансплантатов в абсолютных значениях нормализация этого показателя заметно медленнее (отражено на рисунке 27), однако достоверные различия отсутствуют; возможно для подтверждения этой гипотезы или окончательного опровержения нужно большее число наблюдений.



**Рисунок 27 - Динамика билирубина исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах в ранний послеоперационный период (1-21-е п/о сутки)**

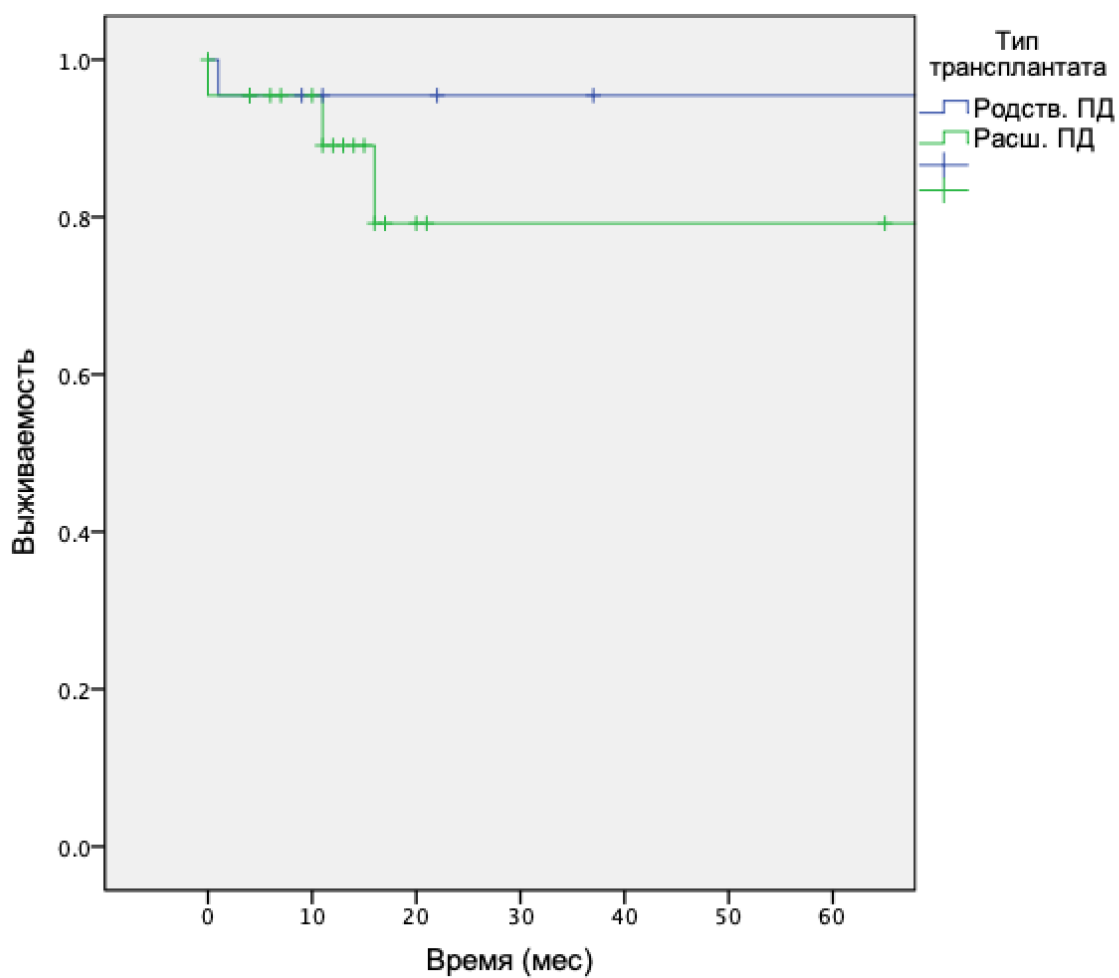
Неоднозначные результаты демонстрирует анализ значений ПТИ и МНО в динамике, представленных в таблице 15. Получена достоверная разница по уровню ПТИ на 7 и 14-е послеоперационные сутки ( $p = 0,025$ ;  $p = 0,003$ ), что можно расценить, как косвенное подтверждение гипотезы, высказанной (но не подтвержденной) 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. В обеих группах оно нормализуется ко второй неделе послеоперационного периода. При этом следует отметить, что ПТИ и МНО являются близкими друг к другу параметрами, так как оба являются производными протромбинового времени.

**Таблица 15 - Показатели МНО и ПТИ в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группе реципиентов в раннем послеоперационном периоде**

Лабораторные показатели	Послеоперационные сутки	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение <i>p</i> (Манн-Уитни)
ПТИ, %	1	64 ± 3,6	59,1 ± 3,4	0,114
	7	76,5 ± 4,6	69,5 ± 3,4	<b>0,025</b>
	14	80,7 ± 5	71 ± 3,2	<b>0,003</b>
	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

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 28).



**Рисунок 28 - 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 исследуемой группе (сплит-РПД) послужили 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.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе проведен анализ опыта сплит-трансплантации печени на основании исследования 44 реципиентов и сопоставления полученных данных с контрольной группой, включающих 44 реципиента родственных трансплантатов, выбранных путем псевдорандомизации (*propensity score match*).

В большинстве крупных трансплантационных центров эта методика занимает не более 3-4% от общего количества трансплантации печени [6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17], что в определенной степени недооцененность этого вида трансплантации. Так, согласно данным UNOS до 25% аллотрансплантатов печени потенциально могут подвергаться разделению на два функциональных фрагмента [2]. Нынешний дефицит органов заставляет трансплантологическое сообщество постепенно пересматривать свои взгляды в пользу этой уникальной методики, способной значительно увеличить пул донорских органов.

Прошло более тридцати лет после первых сообщений о проведении СТП [1, 59] и публикации первых результатов. [36]. До начала 2000-х годов в США [41] и Европе [62, 71] методика СТП в основном применялась исключительно в центрах с большим опытом в области трансплантации печени, которые периодически обнародовали свои серии [62, 63]. В настоящее время уже множество центров внедрило ее в рутинную клиническую практику. Тем не менее, множество факторов, включая потребность в квалифицированном в этой области персонале, решение логистических задач при аллокации органов, сам дефицит органов, а также недооцененность результатов снижает использование данного вида медицинской помощи по настоящее время [64].

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумкова» за последние 10 лет был накоплен собственный уникальный опыт проведения подобного рода трансплантаций в России, применение методики потребовало

совершенствования системы аллокации органов и оптимизации результатов на протяжении последней декады.

Успешное получение фрагментированных трансплантатов требует значительного опыта как в области резекционной хирургии печени, так и трансплантации. Основные хирургические аспекты при проведении этой методики включают: создание трансплантата с достаточным объемом паренхимы для удовлетворения метаболических потребностей реципиента, правильное позиционирование трансплантата в брюшной полости для оптимизации артериального и портального притоков, венозного оттока и желчного дренажа. Тем не менее, несмотря на соблюдение всех перечисленных выше нюансов, общее количество повторных интервенций, выше среди реципиентов получивших фрагментированный трансплантат по сравнению с реципиентами получившими целые трансплантаты [73]. Однако, своевременное вмешательство, при выявлении хирургических осложнений, мало влияет на выживаемость трансплантата и реципиента [125]. Все эти обстоятельства являются рутинной практикой подобных высокотехнологических операций. Чтобы обеспечить прогнозируемый результат, трансплантологам, приступающим к пересадке фрагментов печени, необходимо быть готовы к высоким профессиональным требованиям, а клиника должна обладать полноценными технологическими и диагностическими возможностями.

Одним из ключевых аспектов сплит-трансплантации печени является селекция посмертных доноров для получения двух функциональных трансплантатов [29]. По мнению зарубежных коллег из Йельского университета, верхний возрастной предел донора для возможности разделения печени на два функциональных трансплантата должен находиться в диапазоне от 40 до 50 лет [84], а функциональные печеночные пробы у донора должны быть в пределах нормы либо слегка повышены. В нашей серии максимальный возраст посмертных доноров составил 54 года, а уровень трансаминаз в среднем колебался в пределах АЛТ – 32 МЕ/л ( $\pm 17,7$ ),

АСТ – 45,5 МЕ/л ( $\pm 33,5$ ), что согласуется с общепринятыми взглядами. Следует также учитывать совокупность других факторов риска для определения возможности разделения печени. К таким факторам относятся прогнозируемое время ишемии, продолжительность пребывания донора в ОРИТ, а также факторы со стороны реципиента - антропометрические параметры, MELD/PELD реципиента и его клинический статус. Так, печень с небольшим жировым гепатозом (меньше 20%) может быть использована для сплит-трансплантации, если время холодной ишемии будет минимальным [15], однако не стоит забывать, что использование таких трансплантатов несет более высокий риск дисфункции органа из-за уменьшения функциональной массы и значительного ишемически-реперфузионного повреждения [106, 126]. В нашем наблюдении максимальный период холодной ишемии составил 11 часов, что было связано с особенностями аллокации (транспортировка более 2 тысяч км.). Однако, несмотря на это, функция трансплантатов остается хорошей на протяжении всего периода наблюдения (1 год 10 месяцев).

Принципиальным отличием родственного донорства помимо исключительного качества трансплантата и высокого иммунологического сродства являлась возможность детального изучения ангиоархитектоники печени на этапе обследования.

Как упоминалось выше, помимо отбора доноров, необходимо учитывать и особенности реципиентов. Так, при трансплантации ЛЛС детям необходимо учитывать размер графта, чтобы избежать осложнений связанные с избыточным трансплантатом. Необычный и противоречивый факт: в нашей серии у реципиента ЛЛС максимальный GRWR был 7,8%, что свидетельствует о крайне высоком риске развития синдрома большого трансплантата. Тем не менее п/о рана закрылась с минимальным натяжением, без пластических вмешательств и редуцированной резекции трансплантата. Гладкое течение п/о периода, пациентка выписана на 8-е п/о сутки в



удовлетворительном состоянии с хорошей функцией трансплантата (период наблюдения 5 месяцев).

Для трансплантата РПД возможен более либеральный подбор реципиентов, подобно тому, как используется целый орган.

СТП у взрослых несет большой потенциальный риск возникновения «small for size» синдрома, особенно при трансплантации долевых фрагментов. Поэтому для трансплантации двум взрослым реципиентам с небольшой массой тела рассматривается, как можно, более крупный донор с большей массой печени. Такая методика позволяет взрослым реципиентам в большинстве случаев достигнуть  $GRWR > 1.0\%$  [107] и исключить «small for size» синдром.

В свою очередь, лучшие результаты СТП при использовании долевых трансплантатов наблюдается у подростков, с минимальной портальной гипертензией и/или относительно низким показателем MELD [106], однако в настоящую работу опыт «full-split» трансплантаций не включен в связи с небольшим количеством наблюдений ( $n = 2$ ).

Идеологической проблемой при СТП является отсутствие консенсуса между трансплантологическими центрами в отношении хирургических методов, в частности, использование «совместного шаблона» при разделении основных сосудов и желчных протоков между двумя фрагментами печени. Идеальный шаблон разделения был первоначально описан Бисмутом в 1989г [59]. Принципиальная концепция этого метода заключалась в минимизации анастомотических реконструкций у реципиента. Безупречное знание хирургической анатомии печени важно для понимания этой схемы разделения. Левая доля, как правило, имеет одну портальную вену, желчный проток и венозный отток, образованный левой и средней печеночными венами, но часто у нее существуют несколько артериальных печеночных ветвей. В отличие от этого правая доля имеет чаще всего одну печеночную артерию и несколько ветвей встречающихся в венозном оттоке, печеночный проток и портальную вену. Согласно схеме разделения по Бисмуту, для

левой доли сохраняется чревный ствол, а для правой доли сохраняются все оставшиеся основные структуры, включающие общий желчный проток, общую портальную вену и нижнюю полу вену, но окончательное решение должно всегда согласовываться с обеими бригадами, каждая из которых получит фрагментированный трансплантат.

Как отмечалось ранее в главе №2 особенностью нашей хирургической тактики стало сохранение общей печеночной артерии с трансплантатом РПД. Таким образом хирургическая техника трансплантации РПД была идентична трансплантации целой печени посмертного донора, а трансплантация сплит-ЛЛС – идентичная родственной трансплантации ЛЛС печени.

Первоначально развитие СТП начиналось с техники *ex situ* и ранние опыты в начале 90-х годов продемонстрировали успешность данной техники, после которой последовали первые отчеты о методике *in situ* [66]. С тех пор, более чем тридцатилетний опыт показал, что оба метода разделения одинаково эффективны и использовались при постоянном усовершенствовании техники. Хотя были признаны плюсы и минусы обоих методов, решение о том, следует ли использовать метод *in situ* или *ex situ* часто делается на основе логистических подходов, гемодинамической стабильности донора, либо предпочтения хирурга (см. Глава I, таблица 7). Так, в настоящее время анализ самых внушительных серий трансплантаций в госпитале Королевы Елизаветы (Великобритания) [56] с количеством *ex situ* - 307, и мультицентровой ретроспективный анализ (Северная Италия) [83] с количеством трансплантаций *in situ* - 382, показывает, что нет существенных доводов в пользу конкретного выбора той или иной методики. В нашей серии в основном применялась методика *in situ* – 16 раз из 22 сплит-трансплантаций. Выбор данной методики был обусловлен обширным опытом Центра в проведении родственной трансплантации фрагментов печени, что позволило комфортно апплицировать методику *in situ*. Остальные 6 случаев разделения *ex situ* происходили по причине гемодинамической

нестабильность донора ( $n = 5$ ) и эксплантации печени в другом регионе страны ( $n = 1$ ).

Сосудистые и билиарные анатомические вариации не являются абсолютным противопоказанием к разделению печени, но их следует рассматривать в свете потенциального возрастания рисков для реципиентов.

При выполнении сосудистой реконструкции, необходимо всегда обращать внимание на донорские артериальные вариации. Необходимо идентифицировать артерию IV сегмента, однако, ее пересечение возможно и практически не несет рисков развития каких-либо осложнений. Наличие значимой абберантной левой артерии отходящей от левой желудочной артерии можно отнести к более комфортному варианту для разделения на ЛЛС и РПД, так же как наличие основной артерии правой доли от верхней брыжеечной артерии. Следует отметить, что в большинстве центров принято оставлять общую печеночную артерию с левосторонним трансплантатом, что позволяет формировать анастомоз в более комфортных условиях. Однако в нашей практике, чаще использовали лишь левую печеночную артерию донора для реконструкции, оставляя чревный ствол на трансплантате РПД.

Анатомические варианты воротной вены имеют значение лишь при разделении по принципу «full-split» [83].

В ряде случаев печеночная венозная анатомия остается неизвестной до момента завершения разделения паренхимы, более того в случае, когда III сегмент раздельно дренируется в среднюю вену, эта ветвь может являться источником кровотечения при разделении *in situ*, так как находится непосредственно в плоскости резекции при «классическом сплит». Другим интересным аспектом является сохранение НПВ с левой или правой долей (при долевыми резекциями) до сих пор нет достоверных сведений в поддержку того или иного подхода [78].

Ряд авторов считает, что для разделения печени на ЛЛС и РПД нет необходимости проведения холангиографии, мы также придерживаемся этого мнения, так как для понимания анатомических вариаций билиарного

дерева бывает достаточным тщательное зондирование желчных протоков. Если левый печеночный проток делится сразу после круглой связки, то в 97% случаев он происходит от одного протока и подходит для билиарной реконструкции. В 3% случаев присутствуют два протока, которые должны быть анастомозированы индивидуально [127].

Согласно статистике Кливлендской клиники (США), билиарные осложнения являются наиболее распространенной хирургической проблемой у долевых сплит-трансплантатов с частотой до 30-40% [107]. Несмотря на отсутствие интраоперационных холангиограмм в нашей серии наблюдений, процент билиарных осложнений составил 18,4% в группе сплит-ЛЛС и 13,8% в группе сплит-РПД, что соотносится с данными литературы, как невысокая частота билиарных осложнений.

В раннем послеоперационном периоде уровень маркеров цитолиза и более выражен в исследуемых группах, за счет ряда основополагающих причин, таких как, более длительная ишемия органов, нестабильность гемодинамики донора, интенсивная терапия доноров в условиях ОРИТ, наличие сочетанных патологий (ОНМК, ЧМТ, ССЗ, пневмонии и др.) и более старший средний возраст посмертных доноров по отношению к родственным донорам ( $32,4 \pm 8,3$  и  $30,1 \pm 4,5$  соответственно;  $p = 0,8$ ) и др. Максимальный уровень трансаминаз на 1-е послеоперационные сутки в исследуемых группах достигал до: АЛТ/АСТ – 3200/8164 Ед/л – для реципиентов ЛЛС; АЛТ/АСТ – 2600/3196 Ед/л – для реципиентов РПД. Однако уже через 7-9 дней показатели у обеих групп выравнивались и к концу второй недели, как правило, снижались до нормальных значений. При этом обращает на себя внимание, что темп снижения уровня билирубина был выше в группе РПД по сравнению с трансплантацией родственной ПД (рисунок 26). Что может свидетельствовать о большем функциональном резерве трансплантата РПД.

Частота отторжений при использовании трансплантата от посмертного донора выше, чем при родственной трансплантации [128, 129, 130]. Однако, в нашем исследовании случаев острого и хронического

отторжений в исследуемых группах не отмечалось. Вероятно это связано с минимальным и умеренным ишемическо-реперфузионным повреждением трансплантатов и адекватно проводимой иммуносупрессивной терапией.

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.

Применение метода псевдорандомизации позволило сделать эквивалентную выборку для более объективной валидации метода сплит-трансплантации печени. Однако не меньший интерес представляет сравнение собственного опыта с результатами крупнейших мировых исследований по данной тематике. Ниже приведена таблица 16, в которой суммированы данные актуальных зарубежных исследований.

**Таблица 16 - Данные крупных мировых исследований в области сплит-трансплантации печени**

Транспланта-ционный центр	Общее количество	<i>Ex situ/ In situ</i>	Выживаемость реципиентов в годах, %				Осложнения, %					
			Взрослые		Дети		Билиарные		Сосудистые		ПНТ	
			1	3	1	3	В	Д	В	Д	В	Д
Калифорнийский университет/ Сан-Франциско/ (1993-2010) [13]	106	79/27	93	-	84	-	18	17	7	11	1	1
Аргентина/ (2009-2012) [131]	111	100/11	84	78	83	83	18	26	8	12	1	1
Калифорнийский университет/ Лос-Анджелес/ (1993-2006) [6]	181	-	72	65	81	80	4,2	2,7	4,2	9,2	6	8
Госпиталь Королевы Елизаветы/ Бирмингем/ (2000-2012) [56]	315	307/8	83	80	83	80	25	13	19	12	-	-
Мультицентровое исследование/ Северная Италия [83]	382	0/382	78	71	-	-	17,6	-	18,4	-	3	-
НМИЦТНО/ Россия	44	6/12	95	80	78	78	18,4	18	9,2	18	0	0

*Примечание: 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.

#### **4.1 Этические аспекты сплит-трансплантации печени**

СТП безусловно является потенциальным фактором риска развития осложнений. Если ребенку, зачастую не имеющему других вариантов получения графта, обстоятельства не оставляют выбора, и таким образом этические вопросы не возникают, то остается основное противоречие по отношению к взрослым реципиентам. Крайне тяжелых и/или ургентных взрослых реципиентов не принято рассматривать как кандидатов на СТП. Таким образом, возникает ряд этических вопросов. Следует отметить, что трансплантационные центры имеют моральное обязательство максимально увеличить количество потенциальных реципиентов донорских органов. Выполнение разделения подходящих, с медицинской точки зрения, трансплантатов является этически правильным. В то же время пациенты имеют четкое и недвусмысленное право отказаться от предложенного органа, включая сегментарный трансплантат печени. Кроме этого, пациенты имеют право на информированное согласие в отношении рисков (в том числе дополнительных), на которые они могут осознанно пойти или нет пойти. Важной задачей хирургов-трансплантологов является информирование потенциальных реципиентов о текущей практике их программы, касающейся СТП, в том числе о возможности дальнейших инвазивных вмешательств и перспективе более длительных госпитализаций, а также предоставление данных о результатах, касающихся СТП в сравнении с трансплантацией целой печени. Если реципиенты будут полностью проинформированы в надлежащее время о потенциальных преимуществах получения разделенного трансплантата (для сплит-трансплантации используются идеальные доноры), эти стимулы

будут должным образом сопоставлены с потенциальными осложнениями / рисками [107].

#### **4.2 Перспективы развития сплит-трансплантации печени**

Сплит-трансплантация печени стала безопасной и эффективной процедурой, принятой многими трансплантологическими центрами по всему миру. СТП наиболее широко и активно применяется трансплантологическими центрами, имеющих опыт резекционной хирургии печени, родственной трансплантации печени и трансплантации печени детской категории больных. На сегодняшний день продолжается так называемый “Итальянский эксперимент”, когда каждую трупную печень рассматривали как потенциальную возможность для СТП с получением ЛЛС и РПД. При этом “сплитабельность” (авторы приводят именно такой термин), удалось повысить до 21% от всех трупных трансплантаций, а среднее время ожидания трансплантата в детском листе снизить с 229 до 80 дней. Однако имплементация этой национальной программы потребовала ряд решений государственного уровня [132]. Вероятно, именно такой централизованный подход в скором времени позволит сделать СТП абсолютно рутинной практикой в странах-лидерах в трансплантации печени.

Технические вопросы, валидация метода на основании результатов многих исследований постепенно отойдет на второй план, уступая анализу долгосрочных результатов и вопросов национальной аллокационной политики.

Другим интересным нововведением является постепенное внедрение в практику трансплантационных центров машинной перфузии. На сегодняшний день уже существует несколько публикаций, описывающих разделение суброптимальной печени по методике Сплит в условиях машинной перфузии. Это открывает еще большие возможности по расширению пула донорских органов, в том числе пригодных для СТП



и , возможно, приведет к пересмотру существующих протоколов селекции [133, 134, 135]. Наконец, использование национальных и международных регистров по результатам сплит-трансплантации печени, позволит обеспечить ценной информацией об осложнениях и отдаленных результатах, а также выявить новые закономерности.

*Следует заключить, что СТП это эффективный метод увеличения возможностей для людей всех возрастных категорий (дети, подростки, взрослые), нуждающихся в жизненно необходимой операции. Это достаточно сложный хирургический метод, но он выполним и может обеспечить отличные результаты. Хотя технические, логистические и этические проблемы до сих пор не имеют единого концептуального решения, трансплантологическому сообществу следует уделять больше внимания этой методике для преодоления нынешнего серьезного дефицита донорского ресурса. В представленной работе детально проанализирован собственный клинический опыт, и результаты сопоставимые с общемировым опыт СТП. Обозначены проблемы и перспективы методике.*

## 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 определенно 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 1, 3, 5-ти летней выживаемости реципиентов в нашей серии 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 скомпенсировать 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 ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БП – брюшная полость

ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная

оксигенация

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГМ – головной мозг

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КГ - килограмм

КТ - компьютерная томография

ЛД – левая доля

ЛЛС – левосторонний латеральный сектор

МГ – миллиграмм

МЕ – международная единица

МКГ - микрограмм

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НГ – нанограмм

НПВ – нижняя полая вена

ОАМ – общий анализ мочи

ОБП – органы брюшной полости

ОКН – острая кишечная непроходимость

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
- РСКТ – рентген-спиральная компьютерная томография
- СГМ – смерть головного мозга
- СЗП – свежезамороженная плазма
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- СТП – сплит-трансплантация печени
- США – Соединенные Штаты Америки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦВК – центральный венозный катетер
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦП – цирроз печени
- ЧМТ – черепно-мозговая травма
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография
- Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование
- CUSA (Cavitation Ultrasound Surgical Aspirator) - кавитационный ультразвуковой хирургический аспиратор
- EX SITU – вне организма посмертного донора
- Fr (френч) – единица измерения диаметра
- GRWR (graft-to-recipient weight ratio) – отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (выражается в процентах)
- HLA – лейкоцитарный антиген человека

IN SITU – внутри организма посмертного донора

MELD (Model of End-Stage Liver Disease) - модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у взрослых

OPTN (Organ Procurment and Transplantation Network) - американская Сеть по доставке и трансплантации органов

PDS (полидиоксанон) – монофиламентный синтетический рассасывающийся шовный материал

PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) - модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у детей

PSM (propensity score matching) – псевдорандомизация

UNOS (United Network for Organ Sharing) - Объединенная сеть по обмену органами в США



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis et al. – Текст : непосредственный // *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*. – 1988. – Vol. 373. – № 2. – P. 127-130. – Библиогр.: с. 130 (6 назв.).
2. Ex vivo split liver transplantation: the true right/left split / P.A. Vagefi, J. Parekh, N.L. Ascher et al. – Текст : непосредственный // *HPB*. – 2014. – Vol. 16. – № 3. – P. 267-274. – Библиогр.: с. 273-274 (18 назв.).
3. Zamora-Valdes D. Fighting mortality in the waiting list: liver transplantation in North America, Europe, and Asia / D. Zamora-Valdes, P. Leal-Leyte, P. Kim, G. Testa. – Текст : электронный // *Annals of hepatology*. – 2017. – Vol. 16. – № 4. – P. 480-486. – URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2017/ah174c.pdf> (дата обращения: 26.04.2018).
4. Clinical outcomes of right-lobe split-liver versus orthotopic liver transplants from donors more than 70 years old / R. Memeo, N. De'Angelis, C. Salloum et al. – Текст : непосредственный // *Progress in Transplantation*. – 2015. – Vol. 25. – № 3. – P. 243-250. – Библиогр.: с. 250 (43 назв.).
5. Fifteen-Year Trends in Pediatric Liver Transplants: Split, Whole Deceased, and Living Donor Grafts / D. Mogul, X. Luo, M. Bowring et al. – Текст : электронный // *The Journal of pediatrics*. – 2018. – Vol. 196. – P. 148-153. e2. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.015> (дата обращения: 12.06.2018)
6. Longterm outcomes for whole and segmental liver grafts in adult and pediatric liver transplant recipients: a 10-year comparative analysis of 2,988 cases / J.Hong, H. Yersiz, D. Farmer, J. Duffy et al. – Текст непосредственный // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2009. – Vol. 208. – № 5. – P. 682-689. – Библиогр.: с. 688-689 (33 назв.).

7. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study / M. Cardillo, N. De Fazio, P. Pedotti et al. – Текст : непосредственный // Liver transplantation. – 2006. – Vol. 12. – № 3. – P. 402-410. Библиогр.: с. 410 (28 назв.).
8. Split-liver transplantation: results of statewide usage of the right trisegmental graft / K. Washburn, G. Halff, L. Miele et al. – Текст непосредственный // American journal of transplantation. – 2005. – Vol. 5. – № 7. – P. 1652-1659. - Библиогр.: с. 1658-1659 (24 назв.).
9. Current status and perspectives in split liver transplantation / A. Lauterio, S. Di Sandro, G. Concone et al. – Текст : непосредственный // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21. – № 39. – P. 11003-11016. – Библиогр.: с. 11012-11015 (91 назв.).
10. A matched pair analysis of multicenter longterm follow-up after split-liver transplantation with extended right grafts / M. Ross, M. Cescon, R. Angelico et al. – Текст : электронный // Liver Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 11. – P. 1384-1395. – URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.24808> (дата обращения: 16.01.2018).
11. OPTN/SRTR 2013 annual data report: liver / W. Kim, J. Lake, J. Smith et al. – Текст : электронный // American journal of transplantation. – 2015. – Vol. 15. – № S2. – P. 1-28. – URL <https://doi.org/10.1111/ajt.13197> (дата обращения: 11.02.2018).
12. Nadalin, S. Split liver transplantation in the high-MELD adult patient: are we being too cautious? / S. Nadalin, R. Schaffer. – Текст : электронный // Transplant International. – 2009. – Vol. 22. – № 7. – P. 702-706. – URL: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00850.x> (дата обращения: 21.03.2018).
13. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010 / P. Vagefi, J. Parekh, N. Ascher et al. – Текст : непосредственный // Archives of surgery. – 2011. – Vol. 146. – № 9. – P. 1052-1059. – Библиогр.: с. 1059 (18 назв.).

14. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey / J. Renz, J. Emond, H. Yersiz et al. – Текст : электронный // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 239. – № 2. – P. 172. – URL: [https://doi: 10.1097/01.sla.0000109150.89438.bd](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000109150.89438.bd) (дата обращения: 07.03.2018).
15. Hashimoto, K. Contemporary Liver Transplantation: Split liver transplantation / K. Hashimoto, B. Eghtesad. – Текст : электронный // *Organ and Tissue Transplantation* – 2017. – Vol. 5. – P. 81-97. – URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-07209-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-07209-8_7) (дата обращения: 05.01.2018)
16. Major challenges limiting liver transplantation in the United States / J. Wertheim, H. Petrowsky, S. Saab et al. – Текст : электронный // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – № 9. – P. 1773-1784. – URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03587.x> (дата обращения: 18.03.2018).
17. Intention To Split Policy: A Successful Strategy In A Combined Paediatric And Adult Liver Transplant Centre: O134 / N. Battula, M. Platto, K. Sharif et al. – Текст : электронный // *Transplant International*. – 2017. – Vol. 28. – P. 55. – URL: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001816> (дата обращения: 02.03.2018).
18. Organización Nacional de Trasplantes, ONT: официальный сайт. – URL: <http://www.lamoncloa.gob.es/lang/en/gobierno/news/Paginas/2018/20180829-transplants.aspx> (дата обращения: 21.03.2018). – Текст : электронный.
19. GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION: официальный сайт. – URL: <http://www.transplantobservatory.org/download/newsletter-2017/> (дата обращения: 22.03.2018). – Текст : электронный.
20. Elnaggar, A. The Marginal Liver Donor and Organ Preservation Strategies / A. Elnaggar, J. Guarrera – Текст : электронный // *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine*. – Springer, Cham. – 2018. – Vol. 17. – P. 207-220. – URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64298-7\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64298-7_17) (дата обращения: 02.01.2018).

21. Fayek S.A. The current state of liver transplantation in the United States: perspective from American society of transplant surgeons (ASTS) scientific studies committee and endorsed by ASTS council / S.A. Fayek, C. Quintini, K.D. Chavin, C.L. Marsh. – Текст : непосредственный // American Journal of Transplantation. – 2016. – Vol. 16. – № 11. – P. 3093-3104. – Библиогр.: с. 3102-3104 (87 назв.).

22. Split liver transplantation and pediatric waitlist mortality in the United States: potential for improvement / E. Perito, G. Roll, J. Dodge et al. – Текст : электронный // Transplantation. – 2019. – Vol. 103. – № 3. – P. 552-557. – URL: [https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2019/03000/Split\\_Liver\\_Transplantation\\_and\\_Pediatric\\_Waitlist.22.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2019/03000/Split_Liver_Transplantation_and_Pediatric_Waitlist.22.aspx) (дата обращения: 20.06.2019).

23. Orman E.S. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death / E.S. Orman, A.S. Barritt, S.B. Wheeler, P.H. Hayashi. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2013. – Vol. 19. – P. 59–68. – Библиогр.: с. 67-68 (33 назв.).

24. Howard R.J. CMS oversight, OPOs and transplant centers and the law of unintended consequences / R.J. Howard, D.L. Cornell, J.D. Schold. – Текст : непосредственный // Clinical Transplantation. – 2009. – Vol. 23. – P. 778–783. – Библиогр.: с. 783 (11 назв.).

25. Outcomes of left split graft transplantation in Europe: report from the European Liver Transplant Registry / R. Angelico, A. Nardi, R. Adam et al. – Текст : электронный // Transplant International. – 2018. – Vol. 31. – P.739-750. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tri.13147> (дата обращения: 16.04.2018).

26. Analysis of liver offers to pediatric candidates on the transplant wait list / E. Hsu, M. Shaffer, L. Gao et al. – Текст : электронный // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153. – № 4. – P. 988-995. – URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.053> (дата обращения: 09.02.2018).

27. Expansion of the Liver Donor Supply Through Greater Use of Split / D. B. Mogul, X. Luo, J. Garonzik-Wang et al. – Текст : электронный // Liver Transplantation: Identifying Optimal Recipients // Liver Transplantation. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 119-127. – URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.25340> (дата обращения: 02.02.2019).

28. Early complications after liver transplantation in children and adults: Are split grafts equal to each other and equal to whole livers? / D. Moussaoui, C. Toso, A. Nowacka et al. – Текст : электронный // Pediatric transplantation. – 2017. – Vol. 21. – № 4. – P. e12908. – URL: <https://doi.org/10.1111/petr.12908> (дата обращения: 06.05.2018).

29. Hsu E. K. Global lessons in graft type and pediatric liver allocation: A path toward improving outcomes and eliminating wait-list mortality / E.K. Hsu, G.V. Mazariegos. – Текст : электронный // Liver Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 86-95. – URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.24646> (дата обращения: 07.04.2018).

30. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, Я. Г. Мойсюк и др. – Текст: непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 54-62. – Библиогр.: с. 62 (16 назв.).

31. Higher retransplantation rate following extended right split-liver transplantation: An analysis from the eurotransplant liver follow-up registry / J. Andrassy, S. Wolf, M. Lauseker et al. – Текст : электронный // Liver Transplantation. – 2018. – Vol. 24. – № 1. – P. 26-34. – URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.24980> (дата обращения: 23.01.2018).

32. Technical Skills Required in Split Liver Transplantation / H. Liu, R. Li, J. Fu et al. – Текст : непосредственный // Annals of transplantation. – 2016. – Vol. 21. – P. 408-415. – Библиогр.: с. 414-415 (55 назв.).

33. Splitting livers: Trans-hilar or trans-umbilical division? Technical aspects and comparative outcomes / J. De Ville de Goyet, F. di Francesco, V. Sottani et al. – Текст : электронный // *Pediatric transplantation*. – 2015. – Vol. 19. – № 5. – P. 517-526. - URL: <https://doi.org/10.1111/petr.125343> (дата обращения: 12.02.2018).
34. Split/Reduced Liver Transplantation “IMSS”: The First Two Cases and Literature Overview / P. Aurelus, H. Yáñez, A. Nagano et al. – Текст : электронный // *Arch Organ Transplant*. – 2017. – Vol. 2. – № 1. – P. 009-014. – URL: [https:// DOI: 10.17352/2640-7973.000005](https://doi.org/10.17352/2640-7973.000005) (дата обращения: 22.04.2018).
35. Outcomes of Full-Right-Full-Left Split Liver Transplantation in Adults in the USA: A Propensity-Score Matched Analysis / A. Zimmerman, J. Flahive, M. Hertl et al. – Текст : непосредственный // *International journal of organ transplantation medicine*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 69. – Библиогр.: с. 75-76 (23 назв.).
36. Living donor liver transplantation in children / M. Gurevich, V. Guy-Viterbo, M. Janssen et al. – Текст : электронный // *Annals of surgery*. – 2015. – Vol. 262. – № 6. – P. 1141-1149. - URL: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001094> (дата обращения: 18.04.2018).
37. Split-liver transplantation: future use of scarce donor organs / M. Malago, M. Hertl, G. Testa, et al. – Текст : непосредственный // *World Journal of Surgery*. - 2002. – Vol. 26. - № 2. – P.275–282. – Библиогр.: с. 281-282 (58 назв.).
38. Improving graft survival by understanding the mechanism of segment 4 complications after split liver transplantation / S. Komatsu, F. Vicentine, S. El Mouhadi et al. – Текст : непосредственный // *Clinical transplantation*. – 2016. – Vol. 30. – № 9. – P. 1165-1172. – Библиогр.: с. 1169-1172 (31 назв.).
39. Yersiz, H. Split-liver transplantation: Past, present, and future / H. Yersiz, J. Renz. – Текст : непосредственный // *Transplantation Reviews*. – 2004. – Vol. 18. – № 4. – P. 164-170. – Библиогр.: с. 169-170 (61 назв.).

40. Colledan, M. Split liver transplantation: technique and results / M. Colledan. – Текст : электронный // *Transplantation Reviews*. – 2005. – Vol. 19. – № 4. – P. 221-231. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2005.12.002> (дата обращения: 22.01.2018).
41. Chen, C. Split liver transplantation / C. Chen, V. de Villa. - Текст : электронный // *Asian journal of surgery*. – 2002. – Vol. 25. – № 4. – P. 285-290. – URL: [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60193-7](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60193-7) (дата обращения: 12.02.2018).
42. Wan, P. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / P. Wan, X. Yu, Q. Xia. – Текст : электронный // *Liver Transplantation*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 425-436. - URL: <https://doi.org/10.1002/lt.23836> (дата обращения: 12.03.2018).
43. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants / C. Broelsch, J. Emond, P. Whittington et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 1990. – Vol. 212. – № 3. – P. 368. - Библиогр.: с. 375 (25 назв.).
44. Feasibility and limits of split liver transplantation from pediatric donors: an Italian multicenter experience / M. Cescon, M. Spada, M Colledan et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2006. – Vol. 244. – № 5. – P. 805. – Библиогр.: с. 813-814 (36 назв.).
45. Masselot R. Etude anatomique des veines sus-hépatiques / R. Masselot, J. Leborgne. – Текст: непосредственный // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 1978. – Vol. 1. – № 2. – P. 109-125. – Библиогр.: с. 125 (28 назв.).
46. Bismuth, H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver / H. Bismuth. – Текст : непосредственный // *World Journal of Surgery*. – 1982. – Vol. 6. – № 1. – P. 3-9. - Библиогр.: с. 9 (11 назв.).
47. Split liver transplantation: a review / J. Renz, H. Yersiz, P. Reichert et al. – Текст : электронный // *American Journal of Transplantation*. – 2003. – Vol.

3. – № 11. – P. 1323-1335. – URL: <https://doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00254.x> (дата обращения: 15.03.2018).

48. Split liver transplantation in adults / K. Hashimoto, M. Fujiki, C. Quintini et al. – Текст : электронный // World journal of gastroenterology. – 2016. – Vol. 22. – № 33. – P. 7500. – URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i33.7500> (дата обращения: 13.06.2018).

49. Kim H. B. To Split or Not to Split? That is No Longer the Question / H. B. Kim, K. Vakili. – Текст : электронный // The Journal Of Pediatrics. – 2018. – Vol. 196. – P. 12-13. – URL: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(17\)31657-8/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(17)31657-8/pdf) (дата обращения: 09.04.2018).

50. Liver transplantation: fifty years of experience / A. Song, V. Avelino-Silva, R. Arruda et al. – Текст : электронный // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – Vol. 20. – № 18. – P. 5363. - URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5363> (дата обращения: 26.02.2018).

51. Confronting the Cadaveric Donor Liver Shortage: A Review of Split-Liver Transplantation / M.B. Goss, M.L. Kueht, N.T. Galvan et al. – Текст : электронный // Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-5. – URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/dd11/680253f424fc14733227864c5acef2ed3c9d.pdf> (дата обращения: 10.05.2018).

52. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation / J. Otte, J. de Ville De Goyet, E. Sokal et al. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 1990. – Vol. 211. – № 2. – P. 146. – Библиогр.: с. 157 (31 назв.).

53. Гальперин, Э. И. Из истории трансплантации печени / Э.И. Гальперин. – Текст : электронный // Трансплантология. - 2010. - № 2. С.53-55. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/iz-istorii-transplantatsii-pecheni> (дата обращения: 20.02.2018).

54. Шумаков, В.И. Трансплантация печени: руководство для врача / В.И. Шумаков, Э.И. Гальперин, Е.А. Неклюдова. – Текст : непосредственный // –М.: Медицина, 1981.-287 с.



55. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation / M. Doyle, E. Maynard, Y. Lin et al. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Surgeons. – 2013. – Vol. 217. – № 1. – P. 102-112. – Библиогр.: с. 112 (27 назв.).

56. Vasculobiliary complications following adult right lobe split liver transplantation from the perspective of reconstruction techniques / M. Mourad, C. Liossis, S. Kumar et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 63-71. – Библиогр.: с. 70-71 (23 назв.).

57. Split liver transplantation: Current developments / C. Hackl, K. Schmidt, C. Süsal et al. – Текст : электронный // World journal of gastroenterology. – 2018. – Vol. 24. – № 47. – P. 5312. - URL: [https:// doi: 10.3748/wjg.v24.i47.5312](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5312) (дата обращения: 02.01.2019).

58. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes / D. Azoulay, D. Castaing, R. Adam et al. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 2001. – Vol. 233. – № 4. – P. 565-574. – Библиогр.: с. 573-574 (53 назв.).

59. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver / H. Bismuth, M. Morino, D. Castaing et al. - Текст непосредственный // British journal of surgery. – 1989. – Vol. 76. – № 7. – P. 722-724. - Библиогр.: с. 724 (7 назв.).

60. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting / J. Emond, P. Whittington, J. Thistlethwaite et al. – Текст : непосредственный // Annals of surgery. – 1990. – Vol. 212. – № 1. – P. 14. – Библиогр.: с. 22 (18 назв.).

61. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation / J. Otte, J. de Ville de Goyet, D. Alberti, P. Balladur et al. – Текст : непосредственный // Surgery. – 1990. – Vol. 107. – № 6. – P. 605-612. – Библиогр.: с. 615 (19 назв.).

62. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy / D. Azoulay, I. Astarcioglu, H. Bismuth et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 1996. – Vol. 224. – № 6. – P. 737. – Библиогр.: с. 745-746 (41 назв.).
63. Split liver transplantation: King's College Hospital experience/ M. Rela, V. Vougas, P. Muiesan et al. - Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 1998. – Vol. 227. – № 2. – P. 282. – Библиогр.: с. 287-288 (19 назв.).
64. Controlled liver splitting for transplantation in two recipients: technique, results and perspectives / D. Houssin, O. Boillot, O. Soubrane et al. – Текст : электронный // *British journal of surgery*. – 1993. – Vol. 80. – № 1. – P. 75-80. – URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800800126> (дата обращения: 21.04.2018).
65. Encouraging results of split-liver transplantation / D. Mirza, O. Achilleos, J. Pirenne et al. – Текст : электронный // *British journal of surgery*. – 1998. – Vol. 85. – № 4. – P. 494-497. – URL: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00605.x> (дата обращения: 25.04.2018).
66. Otte, J. B. History of split liver transplantation / J.B. Otte. – Текст : непосредственный // *Split liver transplantation*. – Steinkopff, Heidelberg, 2002. – Vol. 6. – P. 3-9.
67. Deceased-donor split-liver transplantation in adult recipients: is the learning curve over? / R. Cauley, K. Vakili, N. Fullington et al. - Текст : электронный // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2013. – Vol. 217. – № 4. – P. 672-684. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.06.005> (дата обращения: 20.01.2018).
68. Wan P. Right lobe split liver transplantation versus whole liver transplantation in adult recipients: A systematic review and meta-analysis / P. Wan, Q. Li, J. Zhang, Q. Xia. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 7. – P. 928-943. – Библиогр.: с. 942-943 (44 назв.).

69. The results of reduced-size liver transplantation, including split livers, in patients with end-stage liver disease / A. Lagnas, W. Marujo, M. Inagaki et al. – Текст : электронный // *Transplantation*. – 1992. – Vol. 53. – № 2. – P. 387-391. – URL: DOI: 10.1097/00007890-199202010-00023 (Дата обращения: 22.01.2018)
70. Preliminary experience with split liver transplantation / M. Kalayoglu, A. D'Alessandro, S. Knechtle et al. – Текст : электронный // *Journal of the American College of Surgeons*. – 1996. – Vol. 182. – № 5. – P. 381-387. – URL: <https://europepmc.org/abstract/med/8620272>
71. Split liver transplantation benefits the recipient of the 'leftover liver' / S.P. Dunn, J.H. Haynes, L.A. Nicolette et al. – Текст : непосредственный // *Journal of pediatric surgery*. – 1997. – Vol. 32. – № 2. – P. 252-255. – Библиогр.: с. 254 (8 назв.).
72. Brölsch, C. E. The use of reduced-size liver transplants in children, including split livers and living related liver transplants / C. Brölsch, L. Stevens, P. Whittington - Текст : электронный // *European journal of pediatric surgery*. – 1991. – Vol. 1. – № 03. – P. 166-171. – URL: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1042480> (дата обращения: 22.03.2018).
73. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience / H. Yersiz, J. Renz, D. Farmer et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2003. – Vol. 238. – № 4. – P. 496. – Библиогр.: с.198 (52 назв.).
74. Hashimoto, K. In situ Liver Splitting / K. Hashimoto, J. Fung. – Текст : электронный // *Abdominal Organ Retrieval and Transplantation Bench Surgery* / - 2013. - Vol. 8. – P. 101-115. – URL: <https://doi.org/10.1002/9781118513125.ch8> (дата обращения: 21.04.2018).
75. In Situ Splitting Of The Cadaveric Liver For Transplantation1 / J.A. Goss, H. Yersiz, C.R. Shackleton et al. – Текст : непосредственный // *Transplantation*. – 1997. – Vol. 64. – № 6. – P. 871-877. – Библиогр.: с. 877 (22 назв.).

76. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool / X. Rogiers, M. Malagó, K. Gawad et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 1996. – Vol. 224. – № 3. – P. 331. – Библиогр.: с. 338-339 (26 назв.).

77. De Ville de Goyet, J. Split liver transplantation in Europe—1988 to 1993 / J. de Ville de Goyet. – Текст : непосредственный // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 59. – № 10. – P. 1371-1376. – Библиогр.: с. 1375-1376 (31 назв.).

78. Busuttil, R. W. Transplantation of the Liver / R.W. Busuttil, G. Klintmalm. – Текст : непосредственный // *Elsevier Health Sciences*. - 2014. –P. 1538.

79. Brockmann, J.G. Liver splitting during normothermic organ preservation / J. Brockmann, T. Vogel, C. Coussios, P. Friend. – Текст : электронный // *Liver Transplantation*. – 2017. – Vol. 23. – № 5. – P. 701-706. – URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.24693> (дата обращения: 23.04.2018).

80. Rogiers X. Split liver transplantation: split in-situ or ex-situ? / X. Rogiers, S. Topp, D. Broering. – Текст : непосредственный // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2000. – Vol. 5. – № 2. – P. 64-68. – Библиогр.: с. 68 (15 назв.).

81. SPLIT-трансплантация печени взрослым реципиентам (первая успешная операция в Российской Федерации) / С.Э. Восканян, А.И. Артемьев, К.К. Губарев и др. – Текст : электронный // «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» : материалы XXII Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Ташкент. – 2015. - С. 9. - URL: [http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2011/01/%D0%A2%D1%80%D1%83%D0%B4%D1%8B\\_%D0%A2%D0%B0%D1%88%D0%BA%D0%B5%D0%BD%D1%82.pdf](http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2011/01/%D0%A2%D1%80%D1%83%D0%B4%D1%8B_%D0%A2%D0%B0%D1%88%D0%BA%D0%B5%D0%BD%D1%82.pdf) (дата обращения: 21.01.2018).

82. Split liver transplantation using extended right grafts: the natural history of segment 4 and its impact on early postoperative outcomes / A. Sepulveda, O. Scatton, H. Tranchart et al. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation*. – 2012. – Vol. 18. – № 4. – P. 413-422. – Библиогр.: с. 421-422 (38 назв.).

83. Fifteen years and 382 extended right grafts from in situ split livers in a multicenter study: Are these still extended criteria liver grafts? / U. Maggi, T. De Feo, E. Andorno et al. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 4. – P. 500-511. – Библиогр.: с. 511 (23 назв.).

84. Emre, S. Split liver transplantation: an overview / S. Emre, V. Umman. – Текст : непосредственный // *Transplantation proceedings*. – Elsevier, 2011. – Vol. 43. – № 3. – P. 884-887. – Библиогр.: с. 887 (23 назв.).

85. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis / C. Wilms, J. Walter, M. Kaptein et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2006. – Vol. 244. – № 6. – P. 865-873. – Библиогр.: с. 872 (27 назв.).

86. Segmental liver transplantation from non-heart beating donors—an early experience with implications for the future / P. Muiesan, W. Jassem, R. Girlanda et al. – Текст : непосредственный // *American Journal of Transplantation*. – 2006. – Vol 6. – № 6. – P. 1012–1016. – Библиогр.: с. 1016 (10 назв.).

87. Small graft for living donor liver transplantation / T. Nishizaki, T. Ikegami, S. Hiroshige et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2001. – Vol. 233. – № 4. – P. 575-580. – Библиогр.: с. 580 (13 назв.).

88. Dalal, A. R. Split liver transplantation: What's unique? / A. R. Dalal. – Текст : непосредственный // *World journal of transplantation*. – 2015. – Vol. 5. – № 3. – P. 89-94. – Библиогр.: с. 92-94 (54 назв.).

89. Living-donor liver transplantation with monosegments / K. Mureo, K. Satoshi, O. Fumitaka et al. – Текст : непосредственный // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 76. – № 4. – P. 694-696. – Библиогр.: с. 696 (13 назв.).

90. Готье, С. В. Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста / С. В. Готье, Т. А. Джанбеков. – Текст : непосредственный // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 17. – № 4. – С. 77-89. – Библиогр.: с. 87-89 (58 назв.).

91. Split liver transplantation in adults: preoperative estimation of the weight of right and left hemiliver grafts / W. C. Lee, C.S. Lee, R.S. Soong et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 93-94. – Библиогр.: с. 94 (2 назв.).

92. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs / D. C. Broering, S. Topp, U. Schaefer et al. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Surgeons. – 2002. – Vol. 195. – № 5. – P. 648-657. – Библиогр.: с. 656-657 (42 назв.).

93. Split-liver full-left full-right: proposal for an operative protocol / F. Ferla, A. Lauterio, S. Di Sandro et al. – Текст : непосредственный // Transplantation proceedings. – Elsevier, 2014. – Vol. 46. – № 7. – P. 2279-2282. – Библиогр.: с. 2282 (13 назв.).

94. Монахов, А.Р. Прижизненное донорство фрагментов печени для трансплантации детям : специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Монахов Артем Рашидович ; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. Шумакова». – Москва, 2015. – 27 с. – Библиогр.: с. 25. – Текст : непосредственный.

95. Song, G. W. Living donor liver transplantation / G. W. Song, S. G. Lee. – Текст : непосредственный // Current opinion in organ transplantation. – 2014. – Vol. 19. – № 3. – P. 217-222. – Библиогр.: с. 222 (18 назв.).

96. Liver regeneration after living donor transplantation: Adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study / K. M. Olthoff, J.C. Emond, T.H.

Shearon et al. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 79-88. – Библиогр.: с. 87-88 (34 назв.).

97. Impact of graft selection on donor and recipient outcomes following living donor liver transplantation / H. J. Braun, J.L. Dodge, G.R. Roll et al. – Текст : непосредственный // *Transplantation*. – 2016. – Vol. 100. – № 6. – P. 1244. – Библиогр.: с. 8-9 (13 назв.).

98. Tucker, O. N. The 'small for size' liver syndrome / O. Tucker, N. Heaton. – Текст : непосредственный // *Current opinion in critical care*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 150-155. – Библиогр.: с. 154-155 (66 назв.).

99. Neuberger, J. An update on liver transplantation: a critical review / J. Neuberger. – Текст : непосредственный // *Journal of autoimmunity*. – 2016. – Vol. 66. – P. 51-59. – Библиогр.: с. 8-9 (64 назв.).

100. Technical and logistical considerations of in situ split-liver transplantation for two adults: Part I. Creation of left segment II, III, IV and right segment I, V-VIII grafts / H. Yersiz, J. Renz, G. Hisatake et al. – Текст : непосредственный // *Liver transplantation*. – 2001. – Vol. 7. – № 12. – P. 1077-1080. – Библиогр.: с. 81 (3 назв.).

101. In situ split liver transplantation for adult and pediatric recipients: an answer to organ shortage / D. Cintorino, M. Spada, S. Gruttadauria et al. – Текст : непосредственный // *Transplantation proceedings*. – Elsevier, 2006. – Vol. 38. – № 4. – P. 1096-1098. – Библиогр.: с. 1098 (3 назв.).

102. Should we still offer split-liver transplantation for two adult recipients? A retrospective study of our experience / A. Giacomoni, A. Lauterlo, M. Donadon et al. – Текст : непосредственный // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – № 7. – P. 999-1006. – Библиогр.: с. 1005-1006 (48 назв.).

103. Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience / A. Humar, T. Ramcharan, T. Sielaff et al. – Текст : непосредственный // *American Journal of Transplantation*. – 2001. – Vol. 1. – № 4. – P. 366-372. – Библиогр.: с. 371-372 (31 назв.).

104. A prospective policy development to increase split-liver transplantation for 2 adult recipients: results of a 12-year multicenter collaborative study / P. Aseni, T. De Feo, L. De Carlis et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2014. – Vol. 259. – № 1. – P. 157-165. – Библиогр.: с. 164-165 (46 назв.).

105. Vitale, A. From individual to population-based benefit of split liver transplantation / A. Vitale, M. Donato – Текст : электронный // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – Vol. 51. – № 2. – P. 181-182. - URL: <http://doi:10.1016/j.dld.2018.11.007> (дата обращения: 01.03.2019).

106. Full-right-full-left split liver transplantation: the retrospective analysis of an early multicenter experience including graft sharing / M. Zambelli, E. Andorno, L. De Carlis et al. – Текст : непосредственный // *American Journal of Transplantation*. – 2012. – Vol. 12. – № 8. – P. 2198-2210. – Библиогр.: с. 2008-2010 (60 назв.).

107. Split liver transplantation using Hemiliver graft in the MELD era: a single center experience in the United States / K. Hashimoto, C. Quintini, F.N. Aucejo et al. – Текст : непосредственный // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – № 9. – P. 2072-2080. – Библиогр.: с. 2079-2080 (44 назв.).

108. Technical refinements and results in full-right full-left splitting of the deceased donor liver / D. Broering, C. Wilms, C. Lenk et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2005. – Vol. 242. – № 6. – P. 802-813. – Библиогр.: с. 811-812 (42 назв.).

109. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era / W. C. Lee, K.M. Chan, H.S. Chou et al. – Текст : непосредственный // *Annals of surgery*. – 2013. – Vol. 258. – № 2. – P. 306-311. – Библиогр.: с. 311 (28 назв.).

110. In situ split liver transplantation for two adult recipients: a single centre experience / K. Mathivanan, A. Ramamurthy, B. Vibhute et al. – Текст : электронный // *XXIV National Conference of Indian Association of Surgical Gastroenterology*. – 2014. – URL:



<http://abstract.iasgonline.com/index.php/xxivannual/xxivannual/paper/view/1677/0>  
(дата обращения: 24.05.2018)

111. Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients / M. Gundlach, D. Broering, S. Topp et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2000. – Vol. 6. – № 6. – P. 703-706. – Библиогр.: с. 706 (10 назв.).

112. Split-liver transplants for two adult recipients: Technique of preservation of the vena cava with the right lobe graft / A. Humar, K. Khwaja, T. Sielaff et al. – Текст : непосредственный // Liver transplantation. – 2004. – Vol. 10. – № 1. – P. 153-155. – Библиогр.: с. 155 (1 назв.).

113. The Role of Normothermic Perfusion in Liver Transplantation (TRaNsIT Study): A Systematic Review of Preliminary Studies / K. Jayant, I. Reccia, F. Viridis, A. Shapiro. – Текст : электронный // HPB Surgery. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-14. – URL: <http://downloads.hindawi.com/archive/2018/6360423.pdf> (дата обращения: 18.05.2018).

114. Cold storage or normothermic perfusion for liver transplantation: probable application and indications / C. Ceresa, D. Nasralla, S. Knight, P. Friend. – Текст : электронный // Current opinion in organ transplantation. – 2017. – Vol. 22. – № 3. – P. 300-305. – URL: [https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2017/06000/Cold\\_storage\\_or\\_normothermic\\_perfusion\\_for\\_liver.19.aspx](https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2017/06000/Cold_storage_or_normothermic_perfusion_for_liver.19.aspx) (дата обращения: 05.04.2018).

115. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results / M. Selzner, N. Goldaracena, J. Echeverri et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2016. – Vol. 22. – № 11. – P. 1501-1508. – Библиогр.: с. 1507-1508 (20 назв.).

116. Normothermic and subnormothermic ex-vivo liver perfusion in liver transplantation / N. Goldaracena, A. S Barbas, M. Selzner. – Текст : непосредственный // Current opinion in organ transplantation. – 2016. – Vol. 21. – № 3. – P. 315-321. – Библиогр.: с. 321 (26 назв.).

117. Pilot report of the clinical trial on liver normothermic perfusion preservation for transplantation: The first in the United States / Q. Liu, B. Soliman, T. Diago Uso et al. – Текст : электронный // American Journal of Transplantation. – 2017. – Vol. 17. – № 2. – P. 77. – URL: [https://www.researchgate.net/profile/John\\_Fung2/publication/315812837\\_Pilot\\_Report\\_of\\_The\\_Clinical\\_Trial\\_on\\_Liver\\_Normothermic\\_Perfusion\\_Preservation\\_for\\_Transplantation\\_The\\_First\\_in\\_the\\_United\\_States/links/59679257a6fdcc18ea6627db/Pilot-Report-of-The-Clinical-Trial-on-Liver-Normothermic-Perfusion-Preservation-for-Transplantation-The-First-in-the-United-States](https://www.researchgate.net/profile/John_Fung2/publication/315812837_Pilot_Report_of_The_Clinical_Trial_on_Liver_Normothermic_Perfusion_Preservation_for_Transplantation_The_First_in_the_United_States/links/59679257a6fdcc18ea6627db/Pilot-Report-of-The-Clinical-Trial-on-Liver-Normothermic-Perfusion-Preservation-for-Transplantation-The-First-in-the-United-States) (дата обращения: 21.03.2018).

118. Патент № 2 549 016(13) С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ билиарной реконструкции при ортотопической трансплантации левого латерального сектора печени детям при наличии у трансплантата общего устья желчных протоков II и III сегментов печени по Готье : № 2014107719/14 : заявл. 28.02.2014 : опубл. 20.04.2015 / Готье С.В., Монахов А.Р., Ахаладзе Д.Г., Хизроев Х.М. ; ФГБУ «ФНЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». – 10 с. : ил. – Текст : непосредственный.

119. Национальные клинические рекомендации: трансплантация печени / Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». – 2016. - С. 13. - URL: [http://transpl.ru/files/rto/transpl\\_pecheni.pdf](http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf) (дата обращения: 10.03.2019).

120. Готье, С. В. Трансплантация печени: руководство для врача / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова. – Текст : непосредственный // –М.: ООО «МИА», 2008. - 248 с.

121. Корнилов, М. Н. Выбор методики кавальной реконструкции при ортотопической трансплантации печени : специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Корнилов Максим Николаевич ; ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. Шумакова». – Москва, 2010. – 23 с. – Библиогр.: с. 21-22. – Текст : непосредственный.

122. Ахаладзе, Д.Г. Реваскуляризация трансплантата левого латерального сектора печени у детей : специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ахаладзе Дмитрий Гурамович ; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. Шумакова». – Москва, 2013. – 112 с. – Библиогр.: с. 103-112. – Текст : непосредственный.

123. Жилкин, И.В. Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени: специальность 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жилкин Илья Владимирович ; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. Шумакова». – Москва, 2016. – 117 с. – Библиогр.: с. 102-117. – Текст : непосредственный.

124. Гржибовский А. М. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в наблюдательных исследованиях / А. М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова, А.А. Дюсупов. – Текст : непосредственный // Экология человека. – 2016. – № 7. – С 51-60. – Библиогр.: с. 59-60 (17 назв.).

125. Planned exploration of pediatric liver transplant recipients reduces posttransplant morbidity and lowers length of hospitalization / J.F. Renz, P. Rosenthal, J.P. Roberts et al. – Текст : непосредственный // Archives of Surgery. – 1997. – Vol. 132. – № 9. – P. 950-956. – Библиогр.: с. 954-955 (14 назв.).

126. Vulchev A. Ethical issues in split versus whole liver transplantation / A. Vulchev, J.P. Roberts, P.G. Stock. – Текст : непосредственный // American Journal of Transplantation. – 2004. – Vol. 4. – № 11. – P. 1737-1740. – Библиогр.: с. 1740 (12 назв.).

127. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience / M. Spada, B. Gridelli, M. Colledan et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2000. – Vol. 6. – № 4. – P. 415-428. – Библиогр.: с. 427-428 (36 назв.).

128. Quintini C. Is there an advantage of living over deceased donation in liver transplantation? / C. Quintini, K. Hashimoto, T. Uso, C. Miller. – Текст : непосредственный // Transplant International. – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P. 11-19. – Библиогр.: с. 16-19 (86 назв.).

129. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a 6- year single center experience / D.G. Maluf, R.T. Stravitz, A.H. Cotterell et al. – Текст : непосредственный // American Journal of Transplantation. – 2005. – Vol. 5. – № 1. – P. 149-156. – Библиогр.: с. 155-156 (27 назв.).

130. Marked differences in acute cellular rejection rates between living-donor and deceased-donor liver transplant recipients / L.U. Liu, C.A. Bodian, G.E. Gondolesi et al. – Текст : непосредственный // Transplantation. – 2005. – Vol. 80. – P. 1072-1080. – Библиогр.: с. 1079-1080 (40 назв.).

131. Split liver transplantation: Report of right and left graft outcomes from a multicenter Argentinean group / E. Halac, M. Dip, E. Quiñonez et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 63-70. – Библиогр.: с. 69-70 (20 назв.).

132. A national mandatory-split liver policy: A report from the Italian experience / R. Angelico, S. Trapani, M. Spada et al. – Текст : электронный // American Journal of Transplantation. – 2019. – Vol. 19. – P. 2029-2043. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.15300> (дата обращения: 20.06.2019).

133. In situ liver splitting under extracorporeal membrane oxygenation in brain-dead donor / M. Assalino, P. Majno, C. Toso et al. – Текст : электронный // American Journal of Transplantation. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 258-261. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.14461> (дата обращения: 24.04.2018).

134. Brain-Dead Donors on Extracorporeal Membrane Oxygenation / R. Bronchard, L. Durand, C. Legeai et al. – Текст : электронный // Critical care medicine. – 2017. – Vol. 45. – № 10. – P. 1734-1741. – URL: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002564> (дата обращения: 18.02.2018).

135. Extracorporeal membrane oxygenation and pediatric liver transplantation, “a step too far?”: Results of a single-center experience / P. Nandhabalan, R. Loveridge, S. Patel et al. – Текст : непосредственный // Liver Transplantation. – 2016. – Vol. 22. – № 12. – P. 1727-1733. – Библиогр.: с. 1732-1733 (15 назв.).