DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-33-45

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ

A.P. Monakhov^{1, 2}, S.V. Goutie^{1, 2}, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Статья посвящена историческим аспектам становления и развития педиатрической трансплантации печени, начиная с первых экспериментальных операций и завершая современными высокотехнологичными подходами. Трансплантация печени у детей на протяжении всего периода своего развития неоднократно становилась драйвером инноваций и новых хирургических методик. Первые попытки трансплантации печени у детей были сопряжены с многочисленными техническими и иммунологическими трудностями и характеризовались крайне высокой летальностью. Поворотным моментом стало внедрение циклоsporина А в 1980-е годы. В этот же период начали использоваться редуцированные трансплантаты, сплит-трансплантация и впервые были выполнены успешные операции от живых родственных доноров. 1990-е годы ознаменовались дальнейшим прогрессом в области хирургических техник, внедрением такролимуса и развитием технологии пересадки правой доли печени от живого донора, что существенно расширило донорский пул и улучшило результаты операций. В начале XXI века в практику вошли трансплантации при АВ0-несовместимости, новые системы аллокации органов, основанные на шкалах MELD и PELD. Кроме того, началось активное внедрение мини-инвазивных лапароскопических и робот-ассистированных технологий, позволяющих снизить травматичность операций у доноров. Педиатрическая трансплантация печени стала не только эффективным методом лечения терминальных стадий печеночной недостаточности у детей, но и значимым катализатором инноваций, продолжающим формировать новые направления современной трансплантологии. Отмечена важность дальнейшего совершенствования методик и индивидуализации иммуносупрессивной терапии с целью повышения долгосрочной выживаемости и качества жизни реципиентов.

Ключевые слова: педиатрическая трансплантация печени, история, инновации, донорство, иммуносупрессия.

EVOLUTION OF PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT: FROM INCEPTION TO MODERN PRACTICE

A.R. Monakhov^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

This article explores the historical development of pediatric liver transplantation (LT), tracing its evolution from the first experimental procedures to modern high-tech approaches. Throughout its history, LT in children has been a catalyst for innovation and novel surgical techniques. The earliest attempts at pediatric LT faced numerous technical and immunological challenges and were associated with extremely high mortality rates. A major breakthrough occurred in the 1980s with the introduction of cyclosporine A. During this period, pioneering advances such as reduced-size grafts, split-liver transplantation, and the first successful living-related donor procedures marked a new era. The 1990s witnessed further progress in surgical techniques, introduction of tacrolimus, and the development of right-lobe living donor transplantation. These innovations not only expanded the donor

Для корреспонденции: Монохов Артем Рашидович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Corresponding author: Artem Monakhov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (906) 078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

pool significantly but also improved surgical outcomes. Entering the 21st century, the field experienced further breakthroughs with the implementation of ABO-incompatible transplantation and the adoption of MELD and PELD scoring systems for organ allocation. In addition, the integration of minimally invasive laparoscopic and robot-assisted approaches reduced donor morbidity and improved postoperative recovery. Today, pediatric LT is recognized not only as a life-saving treatment for end-stage liver failure in children but also as a driving force of innovation in modern transplant practice. The article underscores the importance of continuous refinement of surgical techniques and personalization of immunosuppressive regimens as key strategies to improve long-term survival and enhance the quality of life in pediatric LT recipients.

Keywords: pediatric liver transplantation, history, innovations, donation, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие трансплантации печени как одного из значимых достижений медицины XX века неразрывно связано с педиатрической практикой. Трансплантация печени детям зачастую выступала не просто полем для адаптации взрослых технологий, а истинным катализатором инноваций в этой сложной области хирургии. Примечательно, что самые первые попытки пересадки печени человеку, сопряженные как с трагическими неудачами, так и с первыми проблесками надежды, были предприняты именно у детей [1, 2]. Этот факт придал особую драматичность и этическую глубину всему направлению, поскольку речь шла о спасении жизней маленьких пациентов, для которых иные методы лечения были исчерпаны. В отличие от других областей хирургии и трансплантологии, где пионерские вмешательства чаще проводились у взрослых пациентов с последующей экстраполяцией опыта на детскую популяцию, трансплантация печени изначально учитывала уникальные анатомо-физиологические и нозологические особенности детского организма [3]. Именно острая потребность в оказании помощи детям с терминальными стадиями заболеваний печени во многом определила ключевые векторы развития трансплантационной гепатологии. Необходимость адаптации взрослых донорских органов для маленьких реципиентов стимулировала разработку и внедрение революционных хирургических методик. Так, концепция редуцированной (*reduced-size*) печени, впервые реализованная для спасения детей, стала настоящим прорывом, открывшим путь к более широкому применению этой технологии [4, 5]. Эта пионерская работа впоследствии легла в основу таких ключевых достижений, как сплит-трансплантация, позволяющая разделить один донорский орган между двумя реципиентами (часто взрослым и ребенком), и трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора – методика, кардинально изменившая подходы к лечению не только детей, но и взрослых [6, 7].

Более того, углубленное изучение особенностей иммунной системы детского организма, ее пластичности и толерантности способствовало разработке протоколов трансплантации печени при ABO-несовместимости, что еще больше расширило возможнос-

ти для спасения маленьких пациентов [8, 9]. Таким образом, педиатрическая трансплантация печени на протяжении своей истории выступала не просто акцептором достижений «взрослой» медицины, а являлась мощным драйвером прогресса, стимулируя поиск нестандартных решений и расширяя горизонты всей трансплантологии. О некоторых важных исторических этапах этого пути и пойдет речь ниже.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И ПЕРВЫЕ ПОПЫТКИ (1950–1970-е ГОДЫ)

Историческое развитие трансплантации печени в 1950–1970-е годы представляет собой захватывающий, но и драматический период, отмеченный переходом от смелых, но зачастую безуспешных экспериментальных вмешательств к постепенному накоплению знаний и совершенствованию хирургической техники, пониманию механизмов иммунного ответа и разработке первых подходов к его медикаментозному подавлению. Этот этап заложил фундамент для современной трансплантологии и в конечном итоге привел к признанию пересадки печени не просто экспериментальной процедурой, а эффективным и жизнеспасающим методом лечения пациентов, включая детей, с терминальными стадиями заболеваний печени [10, 11]. Важнейшим шагом на этом пути стало проведение многочисленных экспериментов на животных, преимущественно на собаках, которые позволили исследователям отработать базовые хирургические этапы операции, изучить физиологические изменения в организме реципиента и понять фундаментальные принципы функционирования пересаженного органа. Томас Старзл, которого позднее в западной литературе назовут «отцом трансплантологии», проводил свои пионерские опыты на собаках в Денвере. Именно в ходе этих кропотливых исследований была разработана и стандартизирована базовая методика ортотопической трансплантации печени, включающая этапы гепатэктомии у реципиента и имплантации донорского органа с восстановлением сосудистых анастомозов [12]. Отцом-основателем экспериментальной трансплантологии по праву считается и наш соотечественник Владимир Петрович Демихов. Его новаторские экспериментальные работы по пересадке головы, сердца, легких, почек,

пищевода, конечностей и созданию искусственных систем кровообращения получили мировое признание. Кроме того, он уделял внимание и проблеме трансплантации печени. В своих исследованиях, проводившихся в 1950-х годах, он изучал возможность гетеротопической трансплантации печени, а также сочетанной пересадки печени с другими органами, такими как надпочечники и поджелудочная железа, исследуя их взаимовлияние и потенциальную роль печени в модуляции иммунного ответа [13, 14]. Эти работы, несомненно, обогатили экспериментальную базу и стимулировали дальнейший научный поиск в этом направлении.

Первые попытки трансплантации печени у человека были сопряжены с колоссальными трудностями. Хирурги сталкивались с массивными, трудно контролируемыми кровотечениями, обусловленными как сложностью самого вмешательства, так и исходной коагулопатией у пациентов с печеночной недостаточностью. Отторжение трансплантата, механизмы которого еще не до конца были изучены, приводило к быстрой утрате функции пересаженного органа. Послеоперационные инфекционные осложнения на фоне несовершенной иммуносупрессивной терапии также вносили свой трагический вклад в высокую летальность. В 1963 году Томас Старзл совершил исторический шаг, впервые в мире выполнив ортотопическую трансплантацию печени человеку. Пациентом стал трехлетний ребенок с циррозом печени в исходе билиарной атрезии желчевыводящих протоков [1, 12]. Несмотря на технически успешное выполнение самой операции, ребенок скончался в раннем послеоперационном периоде от массивной кровопотери и тяжелой коагулопатии. Этот и последующие случаи, также закончившиеся неудачей, привели к временному мораторию на проведение трансплантаций печени. Однако Старзл и его команда не оставили попыток. 23 июля 1967 года была выполнена операция, которую принято считать первой успешной трансплантацией печени. И вновь реципиентом стал ребенок – на этот раз полуторагодовалая девочка с обширной злокачественной опухолью печени (вероятно, гепатобластомой) [12, 15, 16]. Пациентка прожила 400 дней после операции, однако затем погибла от рецидива и генерализации онкологического процесса. Тем не менее этот случай продемонстрировал принципиальную возможность длительного функционирования пересаженной печени и выживания реципиента. Трагическая судьба этой маленькой пациентки, чей портрет висел над кроватью Старзла до конца его дней, символизировала не только огромные трудности, но и невероятную самоотверженность пионеров трансплантологии.

Параллельно с американскими хирургами попытки трансплантации печени предпринимались и в Европе. В Великобритании сэр Рой Калн, еще

одна знаковая фигура в истории трансплантологии, в 1968 году провел трансплантацию печени 10-месячному ребенку с билиарной атрезией в Кембридже; к сожалению, пациент скончался интраоперационно от остановки сердца [3, 17]. В 1969 году (по другим данным, в 1971-м) в Брюсселе Жан-Бернар Отт (Jean-Bernard Otte), который впоследствии станет одним из ведущих детских трансплантологов Европы, выполнил пересадку печени 15-месячному ребенку с билиарной атрезией. Пациент прожил 7 недель и умер от массивного кровотечения, спровоцированного биопсией трансплантата [3].

Таким образом, к началу 1970-х годов в мире был накоплен определенный, хотя и преимущественно негативный, клинический опыт трансплантации печени. Показатели годичной выживаемости, особенно в педиатрической группе, оставались удручающе низкими, не превышая 30–40% [3, 18]. Тем не менее именно эти первые, зачастую трагические попытки, многие из которых были предприняты у детей из-за отсутствия альтернатив, заложили основу для будущего прогресса. Они высветили ключевые проблемы, требующие решения: совершенствование хирургической техники, разработка эффективных и относительно безопасных методов иммуносупрессии, улучшение периоперационного ведения пациентов и профилактика осложнений. Однако в 1972 году произошло событие, которому суждено было кардинально изменить дальнейшее развитие трансплантологии: Жан-Франсуа Борель (Jean-François Borel) и Хартманн Штеэлин (Hartmann Stähelin) в лабораториях швейцарской фармацевтической компании Sandoz случайным образом открыли циклоспорин А. Это вещество, выделенное из гриба *Tolypocladium inflatum*, обладало явными и селективными иммуносупрессивными свойствами [19, 20]. Это событие стало поворотным, открыв дорогу новым достижениям в следующем десятилетии.

ЭРА ЦИКЛОСПОРИНА И СТАНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (1980-е ГОДЫ)

Наступление 1980-х годов ознаменовало собой новую эру в истории не только пересадки печени, но и всей клинической трансплантологии. Этот прорыв был связан с широким внедрением в клиническую практику циклоспорина А – первого эффективного и относительно селективного иммунодепрессанта, который позволил значительно улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные результаты пересадок органов [20, 21]. Открытие и последующее клиническое применение циклоспорина, начатое пионерскими работами Роя Кална в Кембридже с пациентами после трансплантации почки, где проблема отторжения стояла особенно остро, быстро распростра-

нилось и на область трансплантации печени [20]. Влияние циклоспорина было настолько значительным, что уже в 1983 году Национальный институт здоровья США (НИИ) на специальной консенсусной конференции официально признал трансплантацию печени не экспериментальной процедурой, а клинически обоснованным и эффективным методом лечения терминальных стадий заболеваний печени [22, 23]. Это решение стало важнейшей вехой, открывшей дорогу для более широкого применения метода, стандартизации подходов и создания специализированных трансплантационных центров.

Трансплантация печени у детей в этот период столкнулась с целым рядом специфических вызовов, которые требовали нетривиальных решений. Одной из наиболее острых проблем оставалась нехватка донорских органов подходящего размера, что приводило к высокой летальности детей в листах ожидания [3, 24]. Технические сложности выполнения операций у маленьких пациентов с их деликатными анатомическими структурами и малыми размерами брюшной полости также представляли серьезное препятствие. Тем не менее именно необходимость спасения детских жизней продолжала стимулировать хирургическую мысль. Методика уменьшенного трансплантата (*reduced-size liver transplantation*), первые попытки которой были предприняты еще в конце 1970-х годов Анри Бисмутом (Henri Bismuth) и другими хирургами, в 1980-е годы, на фоне улучшения результатов благодаря циклоспорину, стала более широко и успешно применяться в педиатрической практике [4, 5, 25]. Это дало возможность использовать часть печени взрослого донора для пересадки ребенку и несколько смягчить нарастающую проблему.

Другое важное достижение, инициированное потребностями маленьких реципиентов, – выполнение немецкими хирургами под руководством Рудольфа Пихльмайра (Rudolf Pichlmayr) в Ганновере в 1988 году первой успешной сплит-трансплантации печени [6, 26]. Эта инновационная методика позволила разделить один донорский орган на две функционально полноценные части и трансплантировать их двум реципиентам – чаще всего взрослому и ребенку. Успех сплит-трансплантации стал возможен благодаря углубленному изучению сегментарной анатомии печени, совершенствованию техник прецизионной резекции паренхимы и улучшению методов консервации органа. Вскоре после пионерской работы ганноверской команды успешные сплит-трансплантации были выполнены и в других ведущих европейских центрах, в частности, в Париже и Брюсселе, что подтвердило перспективность данного подхода [27].

Советские хирурги также внесли свой вклад в развитие этого направления. Экспериментальные, а затем и клинические работы Э.И. Гальперина и ака-

демика В.И. Шумакова, посвященные, в частности, гетеротопической трансплантации левой доли печени, в значительной степени стимулировали научный поиск и не остались без внимания международного трансплантологического сообщества [28, 29].

Конец 1980-х годов ознаменовался еще одним важнейшим событием, которое вновь было тесно связано с педиатрической трансплантацией – первыми успешными попытками пересадки фрагмента печени от живого родственного донора. Идея использования части печени живого донора для спасения ребенка, особенно в условиях критического дефицита органов посмертных доноров, витала в воздухе, но ее реализация требовала не только отточенной хирургической техники, но и огромной смелости, а также решения сложных этических вопросов. Первый опыт, предпринятый бразильскими хирургами под руководством Сильвано Райя (Silvano Raia) в 1988 году (по некоторым данным, в 1987 году), когда мать стала донором левого латерального сектора печени для своего ребенка, к сожалению, не увенчался долгосрочным успехом – ребенок погиб в раннем послеоперационном периоде [30, 31]. Однако уже в 1989 году в Сиднее (Австралия) профессор Рассел Стронг (Russell Strong) с коллегами выполнил первую в мире успешную трансплантацию фрагмента печени (левого латерального сектора) от живой матери ее маленькому сыну [7, 32]. Этот случай стал настоящей сенсацией и началом новой главы в трансплантации печени. Практически одновременно, в том же 1989 году, в Чикаго (США) команда хирургов под руководством Кристофа Броэльша (Christoph Broelsch), к этому моменту имевшая опыт пересадки редуцированных графтов и сплит-трансплантаций, стартовала первую программу трансплантации печени от живых родственных доноров детям [33, 34]. Впоследствии, вернувшись в Германию, профессор Броэльш и его команда продолжили успешно развивать все эти направления.

Таким образом, эра циклоспорина не только кардинально улучшила общие результаты трансплантаций, но и стала временем внедрения целого ряда инноваций, многие из которых были продиктованы необходимостью улучшения помощи детям с терминальными заболеваниями печени. Столкнувшись с уникальными вызовами, педиатрическая трансплантация вновь выступила в роли драйвера прогресса, стимулируя разработку и развитие таких методик, как пересадка редуцированной печени, сплит-трансплантация, и наконец, трансплантация от живого родственного донора. На волне этих достижений молодая наука – клиническая трансплантология входила в следующее десятилетие для дальнейшего бурного развития.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ (1990-е ГОДЫ)

1990-е годы ознаменовались очередным качественным скачком в развитии трансплантации печени, который позволил не только значительно снизить уровень смертности пациентов в листах ожидания, но и добиться существенного повышения как краткосрочной, так и долгосрочной выживаемости реципиентов в наиболее большой и сложной группе – у детей младшего возраста [35, 36]. К этому времени фундаментальные концепции и основные хирургические подходы в трансплантации печени получили широкое признание и распространение. В большинстве развитых стран была окончательно сформирована и отлажена законодательная база, регламентирующая вопросы донорства органов, и стандартизирована процедура констатации смерти головного мозга, что являлось критически важным для увеличения пула посмертных доноров [37]. Параллельно с этим хирургическая гепатология активно развивалась благодаря внедрению новых технологий визуализации, совершенствованию инструментов для диссекции паренхимы и более глубокому пониманию тонкостей сегментарной анатомии печени.

Эти достижения напрямую способствовали дальнейшему совершенствованию и более широкому внедрению техник редукции размера трансплантата, и что особенно важно, сплит-трансплантации печени. Именно в 1990-е годы начали активно применяться методики разделения печени посмертного донора *in situ*, то есть непосредственно в организме на сохраненном кровотоке, что позволяло минимизировать тепловую ишемию разделяемых фрагментов и улучшить их качество [38, 39]. Важно отметить, что эти сложные операции перестали быть единичными уникальными событиями, а начали выполняться сериями в ведущих трансплантационных центрах мира. Это дало возможность проводить более глубокий анализ результатов трансплантации различных типов графтов и активно наращивать кумулятивный опыт, что, в свою очередь, способствовало стандартизации подходов и улучшению результатов [40]. Педиатрические реципиенты, как и ранее, оставались бенефициарами этих инноваций, поскольку сплит-трансплантация позволяла наиболее эффективно использовать донорские органы для спасения двух жизней – взрослого и ребенка либо двух детей.

Совершенствование методик прецизионной транссекции печеночной паренхимы, использование ультразвуковых диссекторов, аргоноплазменной коагуляции и других технологических новшеств, а также углубленное изучение индивидуальной вариабельности билиарной и сосудистой анатомии печени позволили не только отточить технику трансплантации левосторонних фрагментов печени (левого ла-

терального сектора или левой доли), предложенную пионерами трансплантации от живого донора С. Райя и Р. Стронгом в самом конце 1980-х годов, но и сделать следующий, еще более смелый шаг.

Внимательно проанализировав не вполне удачный, но новаторский опыт японского хирурга Ямаока (Y. Yamaoka), который в 1994 году выполнил трансплантацию правой доли печени от живого родственного донора взрослому пациенту [41], а также неоднозначные работы Ло Чун Мау (Lo Chung Mau) из Гонконга [42], сразу в нескольких странах началась интенсивная подготовка к внедрению этого принципиально нового и технически чрезвычайно сложного варианта фрагментарной пересадки печени – трансплантации правой доли от живого донора. Эта операция требовала от хирурга обширного опыта резекционной хирургии печени, прецизионной техники и высочайшей ответственности, так как риск для здорового донора при правосторонней гемигепатэктомии был существенно выше. В 1997 году с разницей в несколько месяцев были выполнены первые трансплантации правой доли печени от прижизненного донора: в Москве командой хирургов под руководством Сергея Владимировича Готье в РНЦХ им. Б.В. Петровского и затем в США, в Денвере командой трансплантологов во главе с Майклом Ваксом (Michel Wachs). Парадоксально, что и тут история вновь повторилась – реципиентом в московской паре был несовершеннолетний подросток с аутоиммунным гепатитом [43, 44]. В Европе методика трансплантации правой доли от живого донора начала активно применяться примерно с 1998 года во многом благодаря усилиям команды профессора Кристофа Броэльша, к этому времени вернувшегося в Германию (Эссен) и продолжившего свою передовую работу [46].

Помимо революционных хирургических инноваций 1990-е годы принесли и значительные улучшения в области иммуносупрессивной терапии. В клиническую практику все шире и увереннее входил новый мощный ингибитор кальциневрина – такролимус (FK506), разработанный японскими учеными. Этот препарат, продемонстрировавший в ряде исследований преимущество перед циклоспорином в отношении профилактики и лечения отторжения, по сей день остается основой большинства современных протоколов иммуносупрессии при трансплантации печени [47, 48]. Такролимус обеспечивал более надежный и при этом достаточно селективный контроль над реакцией отторжения, что во многих случаях позволяло минимизировать дозировки глюкокортикостероидов или даже полностью отменить их, тем самым снижая риск многочисленных стероид-ассоциированных осложнений, особенно актуальных для растущего детского организма [49]. Внедрение такролимуса, а также появление в сере-

дине 1990-х годов нового класса иммуносупрессантов – препаратов микофеноловой кислоты (в частности, микофенолата мофетил, одобренный FDA в 1995 году), которые эффективно дополняли действие ингибиторов кальциневрина, позволило практически полностью вытеснить из протоколов иммуносупрессии такие более токсичные и менее селективные цитостатические препараты, как азатиоприн [50, 51].

Кроме того, нельзя не отметить существенный прогресс, достигнутый в 1990-е годы в области профилактики и лечения инфекционных осложнений, которые оставались одной из ведущих причин заболеваемости и смертности после трансплантации. В частности, была разработана и внедрена эффективная стратегия профилактики и упреждающей терапии цитомегаловирусной (CMV) инфекции, основанная на регулярном мониторинге вирусной нагрузки (антигенемии pp65 или ДНК CMV методом ПЦР) с последующим своевременным началом противовирусной терапии ганцикловиром или фоскарнетом при выявлении признаков репликации вируса [52, 53]. Это позволило значительно снизить частоту развития CMV-болезни и улучшить исходы трансплантации, особенно у серонегативных реципиентов, получивших орган от серопозитивного донора.

1990-е годы стали периодом консолидации достижений предыдущих десятилетий и одновременно временем впечатляющих инноваций, которые окончательно утвердили трансплантацию печени как стандартный и высокоэффективный метод лечения. И вновь педиатрическая трансплантология играла в этом процессе одну из ключевых ролей, стимулируя поиск и внедрение самых передовых технологий и подходов.

СОВРЕМЕННАЯ ЭРА: С 2000-х ГОДОВ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

В современную эру педиатрическая трансплантация вошла уже как высокоэффективный метод с широким арсеналом возможностей. Однако несмотря на эти успехи, к началу XXI века был накоплен ряд трудноразрешимых вопросов – начиная с ограниченной доступности этого вида медицинской помощи, сосредоточенной в небольшом числе специализированных центров, и заканчивая несформированной политикой распределения органов посмертных доноров. Дефицит донорских органов обострялся по мере роста числа пациентов, нуждающихся в трансплантации [56]. В течение последних 25 лет количество педиатрических трансплантаций печени в мире существенно возросло, и наряду с традиционными лидерами (США и страны Западной Европы) на мировую арену вышли новые государства, демонстрирующие впечатляющие результаты – Китай, Россия, Турция, Япония, Южная Корея, Иран и

Индия, где созданы и успешно развиваются крупные центры трансплантации печени, в том числе детской [57, 58]. Отдельного внимания заслуживает созданная под руководством С.В. Готье программа детской трансплантации печени в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. На сегодняшний день в центре выполняется ежегодно более 110 педиатрических трансплантаций, что составляет до 95% пересадок печени несовершеннолетним реципиентам. Таким образом, клиника стала одним из мировых лидеров данного направления.

Совершенствование аллокации донорских органов

Одним из важнейших направлений работы по оптимизации использования ограниченного ресурса донорских органов в начале 2000-х годов стало внедрение объективных, стандартизированных систем оценки тяжести состояния пациентов в листе ожидания и приоритизации их очередности. Модель оценки терминальной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease, MELD), основанная на объективных лабораторных показателях (билирубин, МНО, креатинин), была внедрена в США в 2002 году в ответ на растущую смертность пациентов в листе ожидания и необходимость более справедливого распределения органов [59, 60]. Практически одновременно для детей в возрасте до 12 лет была разработана и внедрена адаптированная шкала – PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которая помимо лабораторных параметров учитывала такие важные для педиатрической популяции факторы, как отставание в росте, уровень альбумина и возраст ребенка [61]. Внедрение системы MELD/PELD практически сразу дало положительные результаты: в США удалось существенно снизить смертность в листе ожидания, особенно среди детей младшего возраста, для которых ожидание трансплантата наиболее критично [62, 63]. Вслед за США системы, основанные на принципах MELD и PELD, или их национальные модификации были приняты и внедрены во многих других странах и регионах мира, что способствовало большей прозрачности и объективности процесса аллокации [59].

Параллельно с внедрением объективных шкал оценки тяжести состояния были предприняты и другие организационные усилия по приоритизации именно педиатрических пациентов в листах ожидания. Во многих национальных и региональных системах аллокации были введены специальные правила или квоты, согласно которым донорские органы подходящего небольшого размера и оптимального качества в первую очередь предлагаются реципиентам детского возраста [64, 65]. Это связано с пониманием того, что для маленьких пациентов

альтернативные методы лечения часто отсутствуют, а промедление с трансплантацией сопряжено с крайне высоким риском необратимых осложнений и гибели. Педиатрические кандидаты часто получают дополнительные баллы к своему расчетному баллу MELD/PELD или имеют приоритетный доступ к органам от молодых доноров.

Важным аспектом оптимизации использования донорского пула стало также более широкое внедрение технологии сплит-трансплантации. Некоторые страны, столкнувшись с выраженным дефицитом органов, внедрили политику обязательного рассмотрения возможности разделения печени от подходящих доноров для двух реципиентов. Например, в Италии действует правило, предписывающее по возможности выполнять сплит-трансплантацию, если возраст донора не превышает 60 лет и качество органа позволяет это сделать. Благодаря такой целенаправленной политике и активной работе трансплантологических центров в Италии за период с 1993-го по 2019 год был накоплен колоссальный опыт – более 1700 выполненных сплит-операций. При этом анализ этого обширного материала продемонстрировал прогрессивное улучшение результатов как для взрослых, так и для педиатрических реципиентов по мере накопления опыта и совершенствования техники [66, 67]. Этот опыт наглядно демонстрирует, что активное применение сплит-технологии, особенно *in situ* сплиттинга, является эффективным способом увеличения числа доступных трансплантатов для детей.

Пути расширения донорского пула

Помимо совершенствования систем аллокации и активного внедрения сплит-трансплантации ключевой стратегией, во многом определившей облик современной педиатрической трансплантации печени, стало широкое развитие программ прижизненного донорства фрагментов печени. Особенно ярко эта тенденция проявилась в странах Азии и Ближнего Востока, где в настоящее время подавляющее большинство педиатрических трансплантаций выполняется именно от живых родственных доноров [68, 69]. Так, в Японии на долю таких операций приходится более 98% всех случаев трансплантации печени у детей. Это обусловлено как культурными особенностями, так и длительно существовавшими законодательными ограничениями на изъятие органов у умерших детей; лишь в 2010 году в Японии был изменен закон, обеспечивший легитимность посмертного донорства органов от доноров младше 15 лет [70]. Схожая ситуация наблюдается и в Южной Корее, где выраженный дефицит посмертных донорских органов успешно компенсируется активным привлечением живых доноров, что позволяет достигать одних из лучших в мире показателей выживаемости пациентов в листе ожидания и результатов трансплантации [68]. В про-

тивоположность этому в странах Северной Америки и Западной Европы по-прежнему преобладает использование органов от посмертных доноров, что стало возможным благодаря хорошо развитой и отлаженной сети организационных структур (таких как Eurotransplant, UNOS и др.) и высокому уровню доверия общества к программам органного донорства [68, 71]. Тем не менее и в этих регионах родственное донорство остается важным и востребованным ресурсом, особенно для педиатрических пациентов: например, в США ежегодно выполняется до нескольких сотен таких операций детям, главным образом в неотложных ситуациях или при отсутствии подходящего посмертного донора [71].

Законодательные различия в разных странах также оказывают существенное влияние на доступность донорских органов. В большинстве европейских стран действует так называемая презумпция согласия (*opt-out system*), при которой каждый гражданин по умолчанию считается потенциальным донором органов после смерти, если он при жизни не выразил явного отказа. Такая система, как правило, способствует увеличению числа посмертных доноров [72]. Напротив, во многих странах Азии, а также в США, принята система испрошенного согласия (*opt-in system*), когда для донорства необходимо явное согласие, данное человеком при жизни, или его ближайшими родственниками после смерти. В сочетании с определенными культурными и религиозными барьерами это может затруднять реализацию программ посмертного донорства [72]. Для преодоления дефицита органов в некоторых странах Европейского Союза помимо упомянутой обязательной политики рассмотрения сплит-трансплантации активно используется система международного обмена органами через такие организации, как Eurotransplant и Scandiatransplant, особенно в случаях острой печеночной недостаточности или для высокосенсибилизированных пациентов [72, 73].

AB0-несовместимая трансплантация печени

Преодоление иммунологического барьера, связанного с несовместимостью по группе крови (система AB0), стало еще одним значительным достижением современной трансплантологии, особенно актуальным для педиатрической практики, где поиск совместимого по размеру и группе крови донора может быть крайне затруднен. Изначально AB0-несовместимая трансплантация печени (AB0i TP) считалась процедурой с чрезвычайно высоким риском из-за высокой вероятности развития сверхострого гуморального отторжения, а также повышенной частоты сосудистых (тромбоз печеночной артерии) и билиарных осложнений [74, 75]. Однако начиная с 2000-х годов

благодаря разработке и внедрению новых протоколов десенсибилизации, включающих плазмаферез (для удаления предрасположенных антигрупповых антител), применение моноклональных антител против В-лимфоцитов (ритуксимаб), иммуноадсорбцию специфических антител и внутривенное введение высоких доз человеческого иммуноглобулина (ВВИГ), а в некоторых случаях и спленэктомии, результаты АВ0i ТП значительно улучшились [76, 77]. Эти комплексные подходы позволили эффективно снижать титры антигрупповых антител (изоагглютининов) до безопасного уровня и минимизировать риск антитело-опосредованного отторжения, сделав АВ0i ТП вполне жизнеспособной и эффективной опцией, особенно в условиях острого дефицита донорских органов или при необходимости срочной трансплантации [78].

Современные протоколы АВ0-несовместимой трансплантации печени могут варьироваться в зависимости от конкретного трансплантационного центра и исходного титра антигрупповых антител у реципиента, но, как правило, они включают комбинацию нескольких методов, направленных на снижение продукции и удаление циркулирующих изоагглютининов, а также на модуляцию В-клеточного ответа. Например, в исследовании Gelbart et al. (2018) был описан титр-зависимый подход к ведению педиатрических пациентов при АВ0i ТП: при высоких исходных титрах изоагглютининов ($\geq 1 : 32$) применялась усиленная иммуносупрессивная терапия, включающая пред- и посттрансплантационный плазмаферез, ритуксимаб в дозе 375 мг/м² и ВВИГ в дозе 1 г/кг [79]. Большой и успешный опыт АВ0i ТП у детей накоплен и в российских центрах, в частности в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, где был разработан собственный протокол. Согласно этому протоколу, пограничным считается титр антигрупповых антител 1 : 8, а основными инструментами преодоления групповой несовместимости являются трансфузия свежезамороженной плазмы группы АВ(IV) (не содержащей анти-А и анти-В антител), применение ритуксимаба и проведение сеансов плазмафереза [80]. Такой подход продемонстрировал результаты, сопоставимые с АВ0-совместимыми трансплантациями, в том числе и по частоте развития сосудистых и билиарных осложнений. Важным компонентом ведения таких пациентов является регулярный мониторинг титров антигрупповых антител как до, так и после трансплантации для своевременной оценки иммунного ответа и коррекции терапии при необходимости [77, 79]. И вновь именно острая потребность в спасении жизни детей, для которых не удавалось найти АВ0-совместимого донора в критической ситуации, послужила мощным стимулом для разработки и внедрения этих сложных и ресурсоемких технологий.

Хирургические аспекты и современные вызовы

Несмотря на значительный прогресс, в XXI век педиатрическая трансплантация печени вошла с определенным багажом не до конца решенных хирургических вопросов и новых вызовов. Одной из таких проблем, сохраняющей свою актуальность и по сей день, особенно у детей первого года жизни, является синдром избыточного по размеру трансплантата (*large-for-size syndrome*). Это состояние по сути является частным случаем абдоминального компартмент-синдрома и может приводить к тяжелым последствиям, включая дыхательную недостаточность из-за высокого стояния диафрагмы, снижение перфузии трансплантата вследствие сдавления его сосудов и нарушение висцерального кровотока в целом [81, 82]. Для профилактики и лечения этого синдрома был предложен ряд хирургических решений, таких как использование моноsegmentарных трансплантатов (например, только II или III сегмента печени) или трансплантация гиперредуцированных графтов, когда выполняется дополнительная резекция части стандартной левой латеральной секции. Однако такой подход имеет свои ограничения, связанные с технической сложностью формирования адекватных сосудистых и билиарных анастомозов при очень малом размере графта, а также со значительным увеличением площади раневой поверхности на трансплантате, что повышает риск кровотечения и инфекционных осложнений [83].

Гипоплазия воротной вены, часто встречающаяся у детей с билиарной атрезией (наиболее частое показание к трансплантации печени в детском возрасте), представляет собой еще одну серьезную хирургическую задачу. Адекватная реконструкция портального кровотока критически важна для функции трансплантата и выживаемости пациента. Для преодоления этой проблемы применяются различные сложные реконструктивные техники. В исследовании Hwang et al. (2013) описана успешная техника использования сосудистого интерпозиционного графта (например, сегмента подвздошной вены донора) у младенца с тяжелой гипоплазией воротной вены [84]. В работе Namgoong et al. (2021) детализированы несколько альтернативных методов, включая использование венозного гомографта с формированием инвертированного Т- или Y-образного разреза для создания широкого анастомоза, продольное рассечение собственной воротной вены реципиента для увеличения диаметра анастомоза или использование ветвей собственной воротной вены для создания сосудистой «заплаты» (*patch-пластика*), компенсирующей размерное несоответствие [85]. Эти методики направлены на обеспечение адекватного ламинарного кровотока в трансплантат и снижение риска тромбоза воротной

вены, частота которого в педиатрической практике, по данным того же исследования, может достигать 9% и является грозным осложнением [85].

Определенный вызов с точки зрения хирургической сложности представляют также ретрансплантации, особенно выполняемые в отдаленные сроки после первичной операции. Повторные трансплантации печени необходимы при развитии необратимой хронической дисфункции первичного трансплантата, вызванной хроническим отторжением, неразрешимыми сосудистыми или билиарными осложнениями, а также при рецидиве основного заболевания в пересаженной печени. Такие операции технически чрезвычайно сложны из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости, измененной анатомии сосудов и желчных протоков и часто отсутствия четких анатомических слоев для диссекции. Все это ассоциируется с высоким риском массивной интраоперационной кровопотери, повреждения окружающих органов и структур и увеличением частоты послеоперационных осложнений [86, 87].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И БУДУЩЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ

На рубеже 2010-х и 2020-х годов ряд перспективных технологий, разрабатывавшихся в экспериментальных условиях, начал активно внедряться в клиническую практику, в том числе и в педиатрическую трансплантацию. В частности, следует отметить бурное развитие методов динамической машинной перфузии органов *ex vivo*. Исследование MacConnara et al. (2020) демонстрирует, что нормотермическая машинная перфузия (НМП) способна улучшать качество трансплантатов, полученных от так называемых субоптимальных доноров (например, доноров с расширенными критериями или после остановки кровообращения), и даже позволяет проводить безопасное *ex situ* разделение печени (сплиттинг) с сохранением высокой функциональной активности обоих фрагментов [88]. Согласно данным Votep et al. (2022), НМП может существенно увеличить использование субоптимальных донорских органов, в том числе от доноров после циркуляторной смерти, и позволяет успешно выполнять сплит-трансплантацию с получением качественного трансплантата для ребенка [89]. Дополнительным преимуществом такого подхода к разделению печени является возможность объединения достоинств *in situ* и *ex situ* сплиттинга: точная идентификация всех сосудистых и билиарных структур на перфузируемом органе, возможность более прецизионного и безопасного разделения паренхимы в условиях операционной трансплантационного центра, превосходная визуализация и отсутствие риска кровотечения у донора. Однако высокая стоимость оборудования и расходных мате-

риалов, потенциальные риски развития серьезных билиарных осложнений (особенно при использовании изначально маргинальных трансплантатов) и определенные организационные и институциональные барьеры пока ограничивают широкое внедрение этой многообещающей технологии, требуя дальнейших исследований и накопления опыта [90].

В области прижизненного донорства фрагментов печени также произошли значительные технологические прорывы. Первую полностью лапароскопическую левостороннюю латеральную секторэктомию у живого донора для трансплантации ребенку выполнил в 2002 году профессор Daniel Cherqui и его команда во Франции [91]. С тех пор сначала достаточно осторожно, а к началу 2020-х годов уже довольно широко и уверенно, начал применяться мини-инвазивный подход к операциям у доноров печени, включая как чисто лапароскопические, так и робот-ассистированные вмешательства [92–94]. Внедрение мини-инвазивных технологий позволило существенно снизить интраоперационную кровопотерю у доноров, уменьшить выраженность послеоперационного болевого синдрома, сократить сроки пребывания в стационаре и ускорить реабилитацию, при этом постепенно сравнявшись по времени операции с традиционной открытой хирургией и не приводя к увеличению числа специфических осложнений при накоплении центром достаточного опыта [95].

Более того, на сегодняшний день уже несколько ведущих трансплантационных команд в мире пошли на беспрецедентный шаг по выполнению полностью робот-ассистированных и даже полностью лапароскопических операций по имплантации фрагментов печени у реципиентов, в том числе и у детей. Уже опубликованы первые обнадеживающие результаты этих пионерских работ [96, 97]. Такой полностью мини-инвазивный подход к трансплантации печени представляется технически выполнимым в условиях высокоспециализированных центров с большим опытом как в продвинутой лапароскопической хирургии, так и в трансплантации печени. Однако он остается достаточно затратным с точки зрения стоимости оборудования и расходных материалов, а также требует значительного времени на выполнение самого хирургического вмешательства и специальной подготовки всей хирургической бригады [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИСТОРИЧЕСКИЕ УРОКИ

Педиатрическая трансплантация печени к настоящему моменту прошла впечатляющий и сложный путь развития, превратившись из экспериментальной процедуры с непредсказуемым исходом в стандартный и высокоэффективный метод лечения жизнеугрожающих заболеваний печени у детей. Уникальным и заслуживающим особого внимания феноменом остается тот факт, что на протяжении всей истории

становления и развития этого направления именно педиатрическая трансплантация печени неоднократно становилась не просто «потребителем» уже существующих технологий, а подлинным драйвером инноваций, который из раза в раз позволял выходить на новый уровень понимания и возможностей в этой сложнейшей области медицины. Так, самая первая в мире попытка клинической трансплантации печени человеку и первый относительно успешный опыт, давший пациенту несколько месяцев жизни, были предприняты именно у детей [4, 14]. Внедрение и широкое распространение методик редукции печеночного трансплантата, а затем и технологии сплит-трансплантации, позволивших преодолеть критический дефицит донорских органов для маленьких пациентов, были напрямую продиктованы нуждами педиатрической практики [23, 38]. Разработка и освоение трансплантации фрагментов печени от живых родственных доноров, включая технически сложнейшие операции по пересадке правой доли печени, также во многом были стимулированы необходимостью спасения детей, для которых другие опции отсутствовали [29, 43]. Преодоление барьера АВ0-несовместимости, открывшее новые горизонты для пациентов, ранее считавшихся некурабельными, также активно разрабатывалось и внедрялось в педиатрических популяциях [77, 79]. Наконец, даже современные мини-инвазивные подходы к операциям у доноров и реципиентов находят свое применение и развитие в контексте педиатрической трансплантации [91, 96]. Эта тенденция выглядит особенно примечательной на фоне большинства других хирургических и трансплантационных направлений, где, как правило, наблюдается иная картина: новые технологии и методики сначала разрабатываются, апробируются и внедряются у взрослых пациентов, и лишь затем, по мере накопления опыта и подтверждения безопасности, постепенно адаптируются для использования в педиатрии.

Современная эра отнюдь не представляется эпохой окончательно решенной проблемы детской трансплантации печени. Напротив, с накоплением опыта и широким внедрением этого метода помощи терминальным больным возникает все больше новых вызовов и нерешенных задач. И самым общим и очевидным из них является непрерывный поиск путей дальнейшего улучшения как краткосрочных, так и, что особенно важно, отдаленных результатов трансплантаций. Постоянно растущая когорта пациентов, успешно перешагнувших рубеж второго и даже третьего десятилетия после операции, акцентирует внимание клиницистов и исследователей не только на показателях выживаемости пациентов и трансплантатов, но и на таких аспектах, как качество жизни, когнитивное развитие, полноценная социальная и профессиональная интеграция быв-

ших реципиентов [99, 100]. Разработка и внедрение подходов к персонализированной иммуносупрессии, управляемой индивидуальными биомаркерами и направленной на минимизацию побочных эффектов при сохранении надежной защиты от отторжения, а также создание систем таргетной профилактики и лечения специфических посттрансплантационных осложнений, таких как сосудистые и билиарные проблемы, уже сегодня формируют новый стандарт ведения этих пациентов. Проблема инфекционной безопасности стоит особенно остро в современную эпоху на фоне непрерывно эволюционирующих патогенных микроорганизмов и стремительного распространения панрезистентной флоры. Снижение долгосрочных кумулятивных рисков, связанных с многолетней иммуносупрессивной терапией, таких как нефротоксичность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и повышенный риск развития злокачественных новообразований, все еще остается серьезной клинической задачей, требующей мультидисциплинарного подхода и разработки новых стратегий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 Dec; 117: 659–676.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968 Sep; 168 (3): 392–415.
3. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant.* 2002; 6 (4): 312–320.
4. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 96 (3): 367–370.
5. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Whittington PF, Zucker AR, Baker AL et al. Liver transplantation, including the concept of reduced-size liver transplants in children. *Ann Surg.* 1988; 208 (4): 410–420.
6. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) – a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 1988; 373 (2): 127–130.
7. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990; 322 (21): 1505–1507.
8. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, Latinne D, Reding R, Gianello P et al. Present experiences in a series of 26 AB0-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (1 Pt 1): 748–750.

9. Tokunaga Y, Tanaka K, Fujita S et al. Living donor liver transplantation across ABO incompatibility. *Transplant Proc.* 1999; 31 (1–2): 450–452.
10. Mazza G, De Coppi P, Gissen P et al. The history of liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36 (10): 1137–1145.
11. Bishop GA, Bowen DG, Bertolino P. The liver: a special case for transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7 (6): 440–451.
12. Starzl TE. The saga of liver transplantation, with particular reference to children. *J Pediatr Surg.* 1993; 28 (11): 1469–1478.
13. Демихов ВП. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960; 260. Demikhov VP. Peresadka zhiznenno vazhnykh organov v eksperimente. М.: Medgiz, 1960; 260.
14. Глянцев СИ. Владимир Петрович Демихов (к 100-летию со дня рождения). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; (3): 66–77. Glyantsev SP. Vladimir Petrovich Demikhov (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya). Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2016; (3): 66–77.
15. Starzl TE, Iwatsuki S, Todo S et al. Historical perspective of liver transplantation at Children's Hospital of Pittsburgh. *J Japan Surg Soc.* 1990; 91 (10): 1759–1765.
16. Fung JJ, Abu-Elmagd K, Jain A et al. A long-term analysis of 3000 liver transplantations at the University of Pittsburgh: a triumph of clinical and basic science. *Ann Surg.* 1997; 226 (4): 429–440.
17. Calne RY. A new lease on life: the history of transplantation. *Transpl Immunol.* 2004; 13 (4): 259–263.
18. Esquivel CO, Iwatsuki S, Gordon RD, Marsh WW Jr, Koneru B, Makowka L et al. Liver transplantation for biliary atresia. Long-term follow-up of 85 patients. *Gastroenterology.* 1987; 93 (5): 1117–1120.
19. Borel JF. Cyclosporin and its future. *Clin Transplant.* 1990; 1–8.
20. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet.* 1978; 2 (8104-5): 1323–1327.
21. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med.* 1981; 305 (5): 266–269.
22. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation – June 20–23, 1983. *Hepatology.* 1984; 4 (1 Suppl): 107S–110S.
23. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985; 5 (4): 334–343.
24. Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg.* 1998; 228 (3): 411–420.
25. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990; 212 (3): 368–375.
26. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg.* 1991; 214 (4): 428–437.
27. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg.* 1993; 217 (1): 82–91.
28. Makuuchi M, Kawarazaki H, Iwanaka T, Kamada N, Takayama T, Kumon M. Living related liver transplantation. *Surg Today.* 1992; 22 (4): 297–300.
29. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet.* 1994; 343 (8907): 1233–1234.
30. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation.* 1994; 57 (7): 1127–1130.
31. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg.* 1997; 226 (3): 261–269.
32. Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT et al. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg.* 1996; 224 (3): 331–339.
33. Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, Johann M. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg.* 1996; 224 (6): 737–746.
34. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg.* 1999; 229 (3): 313–321.
35. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989; 2 (8661): 497.
36. Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, Kumada K, Yamaoka Y, Kobayashi N et al. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives. Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors. *Ann Surg.* 1992; 216 (5): 547–553.
37. Inomata Y, Tanaka K, Uemoto S, Ozaki N, Okajima H, Yamaoka Y. Living donor liver transplantation: an 8-year experience with 379 consecutive cases. *Transplant Proc.* 1999; 31 (1–2): 381.
38. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg.* 1990; 212 (1): 14–22.
39. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F, Samuel D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg.* 1989; 76 (7): 722–724.
40. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D, Balladur P, de Hemptinne B. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery.* 1990; 107 (6): 605–612.
41. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic

- grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990; 212 (3): 368–375.
42. Otte JB, de Ville de Goyet J, Sokal E, Alberti D, Moulin D, de Hemptinne B et al. Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation. *Ann Surg.* 1990; 211 (2): 146–157.
 43. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y et al. Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg.* 1998; 227 (2): 269–274.
 44. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation.* 1999; 68 (6): 798–803.
 45. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001; 7 (7): 567–580.
 46. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation.* 2002; 74 (2): 173–181.
 47. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002; 8 (9): 851–858.
 48. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5 (2): 307–313.
 49. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006; 6 (4): 783–790.
 50. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008; 8 (2): 419–425.
 51. Rana A, Pallister ZS, Halazun K, Cotton RT, Guiteau JJ, Nalty CC et al. Pediatric liver transplant center volume and the likelihood of transplantation. *Pediatrics.* 2015; 136 (1): e99–e107.
 52. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant.* 2013; 13 (7): 1830–1839.
 53. Otte JB, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal E, Lerut J, Janssen M et al. Experience with living related liver transplantation in 63 children. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999; 62 (3): 355–362.
 54. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonio D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
 55. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015; 7 (11): 1509–1520.
 56. Emre S, Umman V. Split liver transplantation: an overview. *Transplant Proc.* 2011; 43 (3): 884–887.
 57. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (39): 11003–11015.
 58. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V et al. NITp Liver Transplantation Working Group. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 2006; 12 (3): 402–410.
 59. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg.* 2004; 239 (2): 172–181.
 60. Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg.* 2011; 146 (9): 1052–1059.
 61. Doyle MB, Maynard E, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg.* 2013; 217 (1): 102–112.
 62. Cauley RP, Vakili K, Fullington N, Potanos K, Graham DA, Finkelstein JA, Kim HB. Deceased-donor split-liver transplantation in adult recipients: is the learning curve over? *J Am Coll Surg.* 2013; 217 (4): 672–684.e1.
 63. Maggi U, De Feo TM, Andorno E, Cillo U, De Carlis L, Colledan M et al. Liver Transplantation Nord Italia Transplant program (NITp) Working Group. Fifteen years and 382 extended right grafts from deceased donors: a multicenter study on donor and recipient outcomes. *Liver Transpl.* 2015; 21 (4): 500–508.
 64. Lauterio A, Di Sandro S, De Carlis R, Ferla F, Buscemi V, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (43): 6347–6355.
 65. Eurotransplant Manual. Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS). Version 9.0. 2021. URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/03/H5-Liver.pdf> (дата обращения/date of access: 14.05.2025).
 66. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 9: Allocation of Livers and Liver-Intestines. 2022. URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf (дата обращения/date of access: 14.05.2025).
 67. Lauterio A, Di Sandro S, Gruttadauria S, Spada M, Di Benedetto F, Baccarani U et al. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2019; 51 (1): 9–16.
 68. Kasahara M, Sakamoto S, Umeshita K. Current status of living donor liver transplantation in Asia. *Transplantation.* 2024; 108 (1): 35–43.
 69. Lee SG. A complete survey of living donor liver transplantation in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (12): 1731–1738.

70. Toida C, Mogushi K, Hoshino K et al. Current status and future prospects of pediatric organ transplantation in Japan. *Pediatr Transplant.* 2016; 20 (6): 756–765.
71. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2024; 24 (2S): S1–S74.
72. Silva HT Jr, Felipe CR, Ferreira GF. Organ donation and transplantation: a global perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2025; 40 (1): 21–29.
73. Cohen J, Stolk E, Wouters O et al. The impact of presumed consent legislation on deceased organ donation: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *BMJ Open.* 2016; 6 (5): e010229.
74. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Present experiences in a series of 26 AB0-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (1 Pt 1): 700–702.
75. Tanabe M, Kawachi S, Obara H et al. Current progress in AB0-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (5): 457–464.
76. Egawa H, Teramukai S, Haga H et al. Impact of rituximab on immunity in AB0-incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (1): 65–72.
77. Song GW, Lee SG, Hwang S et al. AB0-incompatible adult living donor liver transplantation: a new era. *Liver Transpl.* 2016; 22 (2): 179–196.
78. Lee CF, Cheng CH, Wang YC et al. Outcomes of AB0-incompatible pediatric living donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Transplant.* 2020; 24 (3): e13683.
79. Gelbart M, Hawthorne K, Wright M et al. AB0-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: Novel titer-based management protocol and outcomes. *Pediatr Transplant.* 2018; 22 (5): e13216.
80. Gautier SV, Monakhov AR, Tsirolnikova OM et al. AB0-Incompatible Liver Transplantation in Children: Single Center Experience. *Transplantation.* 2020; 104 (S3): S550.
81. Emre S, Umman V. Large-for-size syndrome in pediatric liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant.* 2019; 23 (7): e13561.
82. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft-size mismatching on pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000; 69 (1): 127–132.
83. Miller CM, Nakaji K, Molmenti EP et al. The reduced-size liver transplant. Techniques and applications. *Transplantation.* 1993; 56 (3): 561–566.
84. Hwang S, Lee SG, Kim KH et al. Surgical reconstruction of portal vein hypoplasia in pediatric living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19 (5): 534–541.
85. Namgoong JM, Hwang S, Park GC et al. Portal vein reconstruction techniques in pediatric living donor liver transplantation for biliary atresia with portal vein hypoplasia: A pictorial essay. *Korean J Radiol.* 2021; 22 (1): 85–95.
86. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E et al. Decision for retransplantation of the liver: an experienced-based approach. *Ann Surg.* 2002; 236 (6): 713–721.
87. Mehrabi A, Fonouni H, Schemmer P et al. Retransplantation of the liver: a single-center experience of 150 patients. *Clin Transplant.* 2008; 22 (3): 347–359.
88. MacConmara M, Hobeika L, Vachharajani N et al. Normothermic machine perfusion: The future of liver preservation. *Curr Transplant Rep.* 2020; 7 (1): 38–46.
89. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion for Enhanced Organ Preservation in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2022; 28 (3): 518–529.
90. Watson CJE, Kosmoliaptis V, Randle LV et al. Normothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2019; 154 (6): 481–489.
91. Cherqui D, Soubrane O, Husson E et al. Laparoscopic living donor hepatectomy for liver transplantation in children. *Lancet.* 2002; 359 (9304): 392–396.
92. Soubrane O, Perdigao F, Goumard C et al. Laparoscopic living donor left lateral sectionectomy: a new standard practice for pediatric transplantation. *Ann Surg.* 2015; 261 (6): 1071–1076.
93. Kim KH, Kang SH, Jung DH et al. Initial experiences with 100 cases of purely laparoscopic living-donor hepatectomy. *Br J Surg.* 2017; 104 (12): 1648–1657.
94. Broering DC, Elsheikh Y, Nagy K et al. Robotic-assisted versus laparoscopic live donor hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021; 73 (6): 2035–2045.
95. Rhu J, Choi GS, Kim JM et al. Feasibility of totally laparoscopic living donor hepatectomy for adult-to-adult living donor liver transplantation: A prospective pilot study. *Am J Transplant.* 2018; 18 (5): 1249–1255.
96. Suh KS, Hong SK, Yi NJ et al. Pure laparoscopic living donor hepatectomy and recipient hepatectomy for pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018; 24 (10): 1443–1448.
97. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Robotic-assisted pediatric liver transplantation: The next frontier? *Pediatr Transplant.* 2021; 25 (1): e13871.
98. Giulianotti PC, Addeo P, Bianco FM. Robotic liver surgery: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18 (1): 1–10.
99. Fredericks EM, Bucuvalas JC, Alonso EM et al. Patient-reported outcomes in pediatric liver transplant recipients: A systematic review. *Liver Transpl.* 2016; 22 (8): 1149–1169.
100. Annunziato RA, Bucuvalas JC, Stuber ML. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a meta-analysis. *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (1): 70–77.

Статья поступила в редакцию 11.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 11.07.2025