

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ  
А.И. БУРНАЗЯНА"

*На правах рукописи*

Попов Максим Васильевич

**Анастомотические билиарные стриктуры после трансплантации правой  
доли печени от живого донора: прогнозирование, профилактика и  
антеградное лечение**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Восканян Сергей Эдуардович

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1</b> <b>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БИЛИАРНЫХ</b>	
<b>ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ</b>	
<b>ЖИВОГО ДОНОРА (обзор литературы)</b> .....	14
1.1 История и современное состояние проблемы трансплантации печени .....	14
1.2 Билиарная реконструкция при трансплантации печени от живого донора ...	16
1.3 Проблема анастомотических билиарных стриктур после трансплантации	
печени от живого донора .....	19
1.4 Факторы риска развития анастомотических стриктур .....	22
1.5 Клиника и диагностика анастомотических стриктур .....	28
1.6 Отдаленные результаты трансплантации печени от живого донора у	
реципиентов с развившейся анастомотической стриктурой .....	31
1.7 Методики лечения посттрансплантационных анастомотических стриктур ..	32
1.8 Антеградные вмешательства по поводу анастомотических стриктур .....	36
1.9 Заключение .....	40
<b>ГЛАВА 2</b> <b>МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	42
2.1 Общая характеристика пациентов .....	42
2.2 Хирургическая техника билиарной реконструкции при трансплантации	
правой доли печени от живого донора .....	44
2.3 Критерии диагностики анастомотических стриктур, билиарных подтеканий	
и ранней дисфункции трансплантата .....	47
2.4 Волюметрическая оценка потенциального трансплантата .....	48
2.5 Чрескожная чреспеченочная техника лечения анастомотических стриктур	48
2.6 Методы статистической обработки материала .....	52

<b>ГЛАВА 3</b> ВАРИАНТЫ ЖЕЛЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	54
3.1 Варианты билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора .....	54
3.2 Классификация и система кодирования билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора .....	56
3.3 Ранние и поздние билиарные осложнения при различных типах билиарных реконструкций при трансплантации правой доли печени от живого донора .....	63
<b>ГЛАВА 4</b> БИЛИАРНЫЕ АНАСТОМОТИЧЕСКИЕ СТРИКТУРЫ И ИХ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА.....	68
<b>ГЛАВА 5</b> НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ СТРИКТУР БИЛИАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА.....	85
<b>ГЛАВА 6</b> БИЛИАРНЫЕ АНАСТОМОТИЧЕСКИЕ СТРИКТУРЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА — ВОЗМОЖНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обсуждение результатов).....	108
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	131
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	133
<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	135
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	137

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы**

Ортоотопическая трансплантация печени впервые была описана в 1963 году (Starzl T.E., 1963), и к настоящему времени накоплен более чем пятидесятилетний опыт выполнения подобных вмешательств. На сегодняшний день, при условии нехватки трупных органов, трансплантация печени от живого донора является приемлемой альтернативой, успешно применяющейся в клинической практике.

Многие технические аспекты трансплантации правой доли печени от живого донора (ТПДПЖД) требуют глубокой проработки даже на современном этапе развития трансплантологии, ведь до сих пор имеется множество проблем и связанных с ними рисков не только для реципиента, но и для донора.

Несмотря на совершенствование хирургической техники выполнения операций трансплантации печени билиарные осложнения по-прежнему остаются одной из наиболее значимых проблем, именуясь даже «ахиллесовой пятой» хирургии печени. Так, данные осложнения у реципиентов после трансплантации печени от живого и посмертного донора встречаются в 18-37% и в менее 10% случаев соответственно (Chang J., Lee I., Choi M. et al., 2016; Shin M., Joh J., 2016; Akamatsu N., Sugawara Y., Hashimoto D., et al., 2011; Simoes P., Kesar V., Ahmad J., 2015). Более высокая частота билиарных осложнений после трансплантации от живого донора связана в основном с техническими нюансами: относительно малый диаметр желчных протоков в формируемом анастомозе, зачастую большее количество требуемых билиарных анастомозов, технически более сложное формирование билиарного и артериального анастомозов, возможные перегибы протока и артерии при последующей гипертрофии трансплантата (Rao H.V., Prakash A., Sudhindran S. et al., 2018).

Билиарные стриктуры у реципиентов в зависимости от локализации подразделяются на анастомотические (АС) и неанастомотические (НАС). Первый тип наблюдается в зоне и в пределах 5мм от наложенного в процессе операции билиарного анастомоза. Второй тип стриктур — это обычно множественные сужения различных сегментов желчных протоков. Анастомотические стриктуры являются значимой проблемой: после ТПДПЖД они встречаются в 10 раз чаще неанастомотических (Chang J., Lee I., Choi M. et al., 2016).

Вариативность анатомии желчных протоков правой доли печени обуславливает технические сложности билиарной реконструкции. Существует множество методик формирования анастомозов, определяемых количеством желчных протоков в трансплантате, их взаиморасположением и удаленностью друг от друга, диаметром и характеристиками их кровоснабжения. Влияние различных технических аспектов билиарной реконструкции на риск развития билиарных осложнений в целом и анастомотических стриктур в частности является, пожалуй, наиболее противоречивой тематикой в современной гепатотрансплантологии (Seehofer D., Eurich D., Veltzke-Schlieker W., 2013).

В научной литературе приводится множество факторов риска развития АС после ТПДПЖД. Однако при этом лишь малое количество факторов, таких как наличие желчного подтекания и нарушения артериального кровоснабжения трансплантата в послеоперационном периоде, рассматривается практически безоговорочно в качестве независимых предикторов развития АС (Akamatsu N., Sugawara Y., Hashimoto D., 2011; Miyagi S., Kawagishi N., Kashiwadata T. et al., 2016; Melcher M., Pomposelli J., Verbese J. et al., 2009). При этом данные касательно большого числа факторов в литературе противоречивы, особенно в части параметров, связанных с техническими особенностями формирования билиарного анастомоза.

Так, например, ряд авторов приводит данные о значимо большей частоте развития АС в случае формирования гепатикогепатикоанастомоза (Chok K., Chan S., Chan K. et al., 2012; Chok K., Lo C., 2016; Akamatsu N., Sugawara Y., Hashimoto D., 2011), другие же авторы такой статистически значимой связи не наблюдают (Chang J., Lee I., Choi M. et al., 2016; Zhang S., Zhang M., Xia Q. et al., 2014; Chok K., Fung J., Dai W. et al., 2019).

Количество сформированных билиарных анастомозов также рассматривается как фактор риска развития АС (Seo J., Ryu J., Lee S. et al., 2009; Kashyap R., Bozorgzadeh A., Abt P. et al., 2008), но некоторыми исследователями данный фактор риска отвергается (Kollmann D., Goldaracena N., Sapisochin G. et al., 2018; Kim P., Marquez M., Jung J. et al., 2015). Аналогичная ситуация наблюдается и с фактором множественности протоков в трансплантате, отмечаемым как предиктор развития АС в одних работах (Ikegami T., Shimagaki T., Kawasaki J., 2017; Chang J., Lee I., Choi M. et al., 2016; Seo J., Ryu J., Lee S. et al., 2009) и не показавшим значимости в других (Hong S., Hu X., Lee H. et al., 2018;

Kim P., Marquez M., Jung J. et al., 2015; Kollmann D., Goldaracena N., Sapisochin G., 2018; Nakamura T., Iida T., Ushigome H., 2017).

Широко известно, что использование временного интраоперационного трансанастомотического каркасного дренирования формируемого анастомоза снижает риск развития АС (Sotiropoulos G., Sgourakis G., Radtke A. et al., 2009; Sun N., Zhang J., Li X. et al., 2015). Однако есть работы, показавшие и обратный эффект – увеличение числа стриктур (Shin M., Joh J., 2016).

Достаточно мало данных в мировой литературе о влиянии на риск развития АС таких технических аспектов билиарной реконструкции как использование протоков высокого порядка, использование объединительной дуктопластики и формирование гепатикогепатикоанастомоза по типу конец-в-бок. Имеющиеся данные позволяют рассмотреть данные технические факторы в качестве предикторов развития АС (Hong S, Hu X, Lee H. et al., 2018; Baker T., Zimmerman M., Goodrich N., 2017; Kim P., Marquez M., Jung J. et al., 2015).

Интересен и фактор опыта хирургов при выполнении билиарной реконструкции во время ТПДПЖД. Достаточно неожиданные данные получила группа исследователей из крупного центра трансплантологии Киотского Университета (Япония), не обнаружив значимого изменения в частоте развития билиарных стриктур по мере накопления опыта выполнения подобных операций (Morioka D., Egawa H., Kasahara M. et al., 2007). Схожие данные отмечены группой исследователей из Медицинского Центра Самсунг (Южная Корея) (Kim J., Cho W., Kwon C. et al., 2014).

Противоречивость данных литературы говорит о необходимости проведения исследований, ставящих целью прогнозирование и профилактику развития такого серьезного осложнения ТПДПЖД как анастомотическая стриктура путем комплексного многофакторного подхода. Выявление сочетания факторов и их вклада в развитие АС в посттрансплантационном периоде, а также анализ этих данных и попытка максимально снизить риск развития описываемого осложнения являются актуальными задачами современной гепатотрансплантологии.

Несомненный интерес представляет и вопрос лечения посттрансплантационных АС. Выбор метода лечения данной патологии зависит как от предпочтений конкретного центра, опыта и оснащенности соответствующей службы, так и от анатомии поражения. Наиболее распространена тактика использования эндоскопического (ретроградного)

метода при поражении анастомоза типа проток-в-проток, чрескожного чреспеченочного (антеградного) метода при стриктуре гепатикоеюноанастомоза и открытой хирургии в случае безуспешности предыдущих методов. Недостатком ретроградного подхода является то, что он применим в основном при лечении стриктур анастомоза типа проток-в-проток. Также при эндоскопическом подходе возможно развитие таких осложнений как кровотечение после сфинктеротомии, развитие панкреатита, холангита, а также перфорация двенадцатиперстной кишки или желчных протоков (Cotton P., Garrow D., Gallagher J., et al., 2009). Чрескожная чреспеченочная (антеградная) методика включает в себя пункцию желчных протоков под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем с последующей реканализацией, баллонной пластикой и последующим стентированием или каркасным дренированием зоны поражения. Антеградная методика более применима, нежели ретроградная, при лечении ригидных поражений, стриктур с вовлечением зоны конfluence и с отдельным блоком желчных протоков, при поражении гепатикоеюноанастомоза с отключенной по Ру петлей кишки. Использование данной методики может осложниться развитием внутрибрюшного кровотечения, гемобилией и перфорацией желчных протоков.

Общий технический успех антеградного метода лечения АС по данным мировой литературы составляет 51-71% (Kulkarni S., Prabhu N., Kader N. et al., 2016; Sung R., Campbell D., Rudich S. et al., 2004). Стоит отметить и тот важный факт, что даже в случае безуспешной попытки преодоления стриктуры чрескожным методом остается возможность осуществить наружное дренирование, что значительно улучшит клиническое состояние пациента и функцию трансплантата.

Несмотря на высокий интерес специалистов к вопросу хирургического лечения АС после ТПДПЖД было опубликовано относительно небольшое количество исследований, связанных с антеградным (чрескожным) подходом, и большая часть данных в мировой литературе касается лишь ретроградного (эндоскопического) метода. Несмотря на определенные успехи и большой накопленный мировой опыт в выполнении антеградных операций при посттрансплантационных АС, этот метод пока не получил широкого распространения в отечественной практике.

Билиарные осложнения после ТПДПЖД, в особенности билиарные стриктуры, оказывают значимое влияние на выживаемость трансплантатов и пациентов. Лечение анастомотических стриктур является длительным процессом, требующим частых

вмешательств по смене дренажей или стентов и доставляющим существенные физические и эмоциональные страдания пациента. Таким образом, прогнозирование, раннее и точное выявление АС и успешное их лечение, являются актуальными задачами.

Учитывая вышеизложенное, весьма актуальным представляется выявление и анализ факторов риска развития посттрансплантационных анастомотических стриктур с уделением особого внимания различным техническим аспектам формирования билиарного анастомоза. Также интерес представляет и определение эффективности чрескожных чреспеченочных вмешательств по поводу АС после ТПДПЖД, а также выявление факторов, влияющих на успешность данного метода лечения.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов трансплантации правой доли печени от живого донора на основе оптимизации прогнозирования, профилактики и миниинвазивного лечения билиарных анастомотических стриктур.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности и варианты билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора.
2. Разработать классификацию и методику кодирования билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора, позволяющую адекватно описать и отразить все возможные её варианты.
3. Разработать хирургические методы профилактики билиарных анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора.
4. Изучить факторы риска развития анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора.
5. Разработать миниинвазивную технологию антеградного лечения анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора и алгоритм её применения, а также изучить её непосредственные и отдаленные результаты, выявить факторы её успешности.

## **Научная новизна**

На основании ретроспективного и проспективного анализа результатов трансплантации правой доли печени от живого донора впервые представлена система классификации и кодирования этапа билиарной реконструкции; представлена частота использования, а также частота билиарных осложнений при том или ином варианте билиарной реконструкции.

Впервые на большом клиническом материале ретроспективно выполнен комплексный анализ факторов риска развития анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора с применением метода построения регрессионных моделей.

Впервые дано научно-практическое обоснование эффективности и выявление предикторов технической успешности антеградного метода лечения билиарных анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора, с применением метода построения регрессионных моделей.

Работа является первым трудом, обобщающим различные аспекты проблемы анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора от этапа формирования билиарного анастомоза до этапа непосредственного лечения данного осложнения.

## **Теоретическая и практическая значимость работы и внедрение результатов исследования**

Данная научная работа представляет научно-практическую ценность для специалистов, занимающихся хирургией и трансплантацией печени, а также для специалистов по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, занимающихся проблемой чрескожного чреспеченочного лечения анастомотических стриктур, в т.ч. посттрансплантационных.

Разработана классификация и система кодирования билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора, позволяющая в краткой и интуитивной форме представить все основные технические аспекты данного этапа вмешательства. Представленная классификация и система кодирования позволяют оптимизировать сбор и анализ данных, их статистическую обработку, проведение мета-анализов, связанных с билиарной реконструкцией как при трансплантации правой доли

печени от живого донора, так и при прочих вариантах трансплантации печени; более того, данная система может быть адаптирована и для описания билиарной реконструкции при прочих гепатобилиарных вмешательствах.

В результатах исследования показана достаточно низкая частота анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора, связанная с описанной в работе методикой билиарной реконструкции. Также показано, что при условии достаточного опыта хирурга в билиарной реконструкции при прочих типах вмешательств на печени, фактор влияния «кривой обучения» на риск развития анастомотических стриктур после наиболее сложного варианта билиарной реконструкции – реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора – отсутствует.

Выявлены факторы риска развития анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора, что позволяет прогнозировать развитие анастомотических стриктур и проводить прицельный мониторинг реципиентов в посттрансплантационном периоде, входящих в группу риска.

Обоснована эффективность чрескожного чреспеченочного метода лечения анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора, который может успешно применяться при любых исходных вариантах билиарной реконструкции и любых лучевых характеристиках зоны поражения. Показана равнозначная эффективность данной методики как при одномоментном с первичным дренированием вмешательстве, так и при отсроченном вмешательстве после исходно выполненного наружного дренирования желчных протоков с целью их декомпрессии.

Представленные в диссертационной работе научные результаты и практические рекомендации используются в повседневной работе клиники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, включены в план подготовки и учебные программы врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов циклов усовершенствования врачей на кафедре хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная классификация и методика кодирования билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора позволяет отразить и провести адекватный учет всех существующих и перспективных вариантов билиарной реконструкции с целью последующего анализа их результатов.

2. Факторами риска развития анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора являются: эпизод нарушения артериального кровоснабжения трансплантата, желчное подтекание класса В или С по ISGLS, ранняя дисфункция трансплантата и женский пол реципиента.

3. Антеградный метод является эффективным способом лечения анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора вне зависимости от технических особенностей сформированного билиарного анастомоза.

4. Технический успех антеградного лечения анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора зависит от индекса массы тела и пола пациента.

### **Методология и методы исследования**

В клиническое исследование включены результаты 256 операций трансплантации правой доли печени от живого донора и 20 чрескожных чреспеченочных вмешательств по поводу посттрансплантационных билиарных анастомотических стриктур, выполненных в период с 2010 по 2019 гг. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Исследование было согласовано и одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением языка программирования R (v.3.6.2 и v.4.0.0) в среде RStudio 1.2.5019 (RStudio Inc.).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в ходе исследования результатов основывается на достаточном объеме клинического материала и на современных методах исследования, адекватных для поставленных задач статистических методов обработки информации.

Все вышперечисленное позволило автору диссертационного исследования сформулировать объективные выводы, обосновать важную теоретическую и практическую значимость работы. Получен акт проверки первичной документации с указанием того, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены автором лично. Апробация диссертационной работы состоялась на межкафедральном заседании кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 01 июня 2021 года (протокол № 1). Диссертация рекомендована к защите.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнен анализ данных мировой литературы по исследуемым проблемам.

Автор принимал непосредственное участие в сборе и обработке баз данных по трансплантации правой доли печени от живого донора и по антеградному лечению анастомотических стриктур, выполнял их статистический анализ.

Автор лично выполнял все чрескожные чреспеченочные вмешательства по поводу анастомотических стриктур после трансплантации правой доли печени от живого донора.

Также автором были оформлены научные статьи, написана и оформлена диссертационная работа.

Обсуждение результатов исследований проведено при участии научного руководителя и соавторов публикаций.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 в изданиях, рекомендуемых ВАК (3 из них входят в индекс библиографической и реферативной базы данных Scopus).

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих трудах, частично воспроизведенных в тексте диссертации:

1. Анастомотические билиарные стриктуры после трансплантации печени / М.В. Попов, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев [и др.] // Саратовский Научно-Медицинский Журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 296-301. – ISSN 1995-0039, 2076-2518.

2. Билиарная реконструкция при трансплантации правой доли печени от родственного донора: состояние проблемы, варианты и классификация / С.Э. Восканян, М.В. Попов, А.П. Мальцева [и др.] // Анналы Хирургической Гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 33-48. – DOI 10.16931/1995-5464.2020433-48.

3. Билиарные анастомотические стриктуры после трансплантации правой доли печени от живого родственного донора: опыт одного трансплантационного центра / С.Э. Восканян, М.В. Попов, А.И. Артемьев [и др.] // Хирургия Журнал Им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 5-13. – DOI 10.17116/hirurgia20210215.

4. Непосредственные результаты чрескожных чреспеченочных вмешательств по поводу анастомотических билиарных стриктур после трансплантации правой доли печени от родственного донора / М.В. Попов, С.Э. Восканян, А.И. Артемьев [и др.] // Клиническая И Экспериментальная Хирургия Журнал Имени Академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8, № 4 (30). – С. 143-153. – DOI 10.33029/2308-1198-2020-8-4-143-153.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (28 отечественных и 260 зарубежных источника). Материалы диссертации проиллюстрированы 42 рисунками и содержат 23 таблицы.

## ГЛАВА 1

### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА (обзор литературы)**

#### **1.1 История и современное состояние проблемы трансплантации печени**

Трансплантация печени (ТП) является единственным или предпочитаемым методом лечения целого ряда заболеваний печени, особенно в их терминальной стадии. Первые ТП были выполнены на собаках Витторио Стаудагером в 1952 г., а после – Стюартом Уэлчем в 1955 г. и Джеком Кэнноном в 1956 г. [90; 258; 286]. На человеке данная методика была внедрена в клиническую практику в 1963 году Томасом Старзлом, однако неудовлетворительные результаты первых нескольких трансплантаций (ни один из пациентов не пережил одного месяца) потребовали совершенствования техники в течение нескольких лет, после чего из семи вновь выполненных трансплантаций по крайней мере один пациент был жив к моменту опубликования результатов, т.е. в течение 9 месяцев [154; 155; 210]. В Европе первая ТП была выполнена в 1968 г. Роем Кэлном [179], который в последующем ввел использование циклоспорина в клиническую практику, что, наряду с принятием критериев донорства после смерти мозга, позволило значительно увеличить как качество выполняемых трансплантаций печени, так и выживаемость трансплантатов и пациентов (однолетняя выживаемость увеличилась с 33% до 70%) [41; 111].

Ранние работы по методике ТП от живого донора, применимо к реципиентам детского возраста, были выполнены в конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого века и связаны с именами Сильвано Раи, Кристофа Брельша и Рассела Стронга [44; 178; 234; 262]. Первая трансплантация печени от живого донора (ТПЖД) взрослому реципиенту была выполнена в Японии в 1993 г. группой врачей под руководством Ясухико Хашикуры и Масатоши Макуучи, при этом в качестве трансплантата использовалась левая доля печени [263]. Первая трансплантация правой доли печени от живого донора (ТПДПЖД) взрослому реципиенту была выполнена в Гонконге в 1996 г. [36]. В нашей стране у истоков направления трансплантации печени стояли Владимир Петрович Демихов, Валерий Иванович Шумаков и Эдуард Израилевич Гальперин [2; 20; 21].

Первая ортотопическая трансплантация печени в нашей стране была выполнена под руководством Александра Константиновича Ерамишанцева в 1990 г., а ТПДПЖД впервые в России осуществила команда врачей под руководством Сергея Владимировича Готье в 1997 г. [6; 11; 26].

С 2000 по 2018 гг. в мире было выполнено более 60 тысяч ТПЖД [280]. Данная методика на сегодняшний день имеет показатели 1- и 5-летней выживаемости более 90% и 70% соответственно, и эти данные сопоставимы с показателями выживаемости при трансплантации печени от посмертного донора (ТППД) [37; 146]. Такие достаточно высокие показатели выживаемости достигнуты за счет оптимального подбора доноров и реципиентов, совершенствования хирургической техники, анестезиологического обеспечения операции, разработкой алгоритмов иммуносупрессивной терапии и методик диагностики и лечения, в т.ч. малоинвазивных, различного спектра осложнений. Успехи в области гепатотрансплантологии позволили расширить список показаний к ТП и потребность в выполнении данной операции, что сказалось и на высокой потребности в донорских органах.

В Российской Федерации по состоянию на конец 2018 г. в листе ожидания трансплантации печени состояло 1830 человек, а средний срок ожидания органа составлял на тот момент 3,6 года [7].

В виду нехватки донорских органов и растущего числа пациентов в листе ожидания трансплантации печени, смертность в котором достигает 20-30%, пересадка от живого родственного донора выполняется в качестве безопасной и эффективной альтернативы трупной трансплантации [37; 135]. За 2018 г. в Российской Федерации было выполнено 164 ТПЖД и из них лишь 31 – совершеннолетним пациентам [7]. В мире, по данным ВОЗ, за тот же период было выполнено 5134 ТПЖД [112].

По сравнению с трансплантацией печени от посмертного донора, когда используется целый орган, родственная трансплантация является технически более сложной процедурой, при этом затрагивающей двух пациентов (донора и реципиента), и этап билиарной реконструкции вносит значимый вклад в сложность ТПЖД [95]. На сегодняшний день исходы ТПЖД и ТППД сопоставимы, не взирая на многочисленные технические нюансы и сложности первой [146]. По мнению S.-G. Lee, трансплантолога с мировым именем, успешна будет та пересадка части печени от живого донора, когда соблюдены все 4 следующих условия: достаточный объем трансплантата, адекватное

функционирование систем притока и оттока крови, а также грамотно выполненная билиарная реконструкция [175].

## **1.2 Билиарная реконструкция при трансплантации печени от живого донора**

Факт высокой вариабельности сосудистой, в основном артериальной, системы печени известен широко, но билиарная анатомия ещё более сложна и отличается от «классической» в 30-40% случаев, и при этом сложно сказать, какой тип билиарной анатомии является «нормой», а какой «вариантом нормы» [19; 193; 196]. Широкая вариативность количества, взаиморасположения и отхождения желчных протоков в трансплантате при ТПЖД зачастую обуславливает значительную сложность на этапе планирования и, затем, формирования билиарных анастомозов. Предоперационные методы лучевой диагностики желчной системы потенциального донора не всегда позволяют хирургу заранее спланировать будущий этап билиарной реконструкции, что требует от него навыков оценивать анатомию и состояние протоков, а также быстро принимать решение о технике реконструкции интраоперационно.

По сравнению с билиарными анастомозами, формируемыми при ТППД, анастомозы при родственной трансплантации зачастую накладываются на протоках гораздо меньшего диаметра, количество формируемых анастомозов больше и, нередко необходимо формирование нескольких анастомозов разного типа (комбинированный вариант билиарной реконструкции) [72; 82].

Стоит учесть, что в большинстве случаев ТПЖД билиарная реконструкция при пересадке правой доли печени технически более сложна, нежели левой, так как желчный проток левой доли печени, как известно, более длинный и практически 90% трансплантатов левой доли имеют один желчный проток, в то время как при трансплантации правой доли печени единственный проток наблюдается лишь в 50% случаев [175]. Методика билиарной реконструкции при ТПЖД определяется не только количеством протоков, но и их взаиморасположением, характеристиками кровоснабжения и их диаметром, этиологией цирроза печени у реципиента и состоянием его желчных протоков, с которыми возможно формирование анастомоза. Сложности при билиарной реконструкции вызывает и частое несоответствие диаметров протоков трансплантата и реципиента, частая необходимость работы с тонкими или сверхтонкими («пергаментными») протоками [18; 145; 250; 285]. Различные технические аспекты

билиарной реконструкции и на сегодняшний день продолжают изучаться и анализироваться, так как уменьшение частоты билиарных осложнений (18-37% после ТПДПЖД), в ряде случаев снижающих выживаемость трансплантатов и пациентов, до сих пор является актуальной проблемой современной гепатотрансплантологии [110; 141; 254].

Множественность протоков в трансплантате при ТПДПЖД зачастую требует использования объединительной дуктопластики, которая позволяет снизить количество формируемых анастомозов. Её выполнение возможно при условии отсутствия натяжения объединяемых протоков, которое может возникнуть, например, при их далеком расположении или остром угле отхождения друг от друга [83]. Объединительная дуктопластика на сегодняшний день не рассматривается как фактор риска билиарных осложнений [74; 181; 182]. Однако, есть ряд более ранних работ, показавших повышенную частоту развития билиарных подтеканий (БП), а значит, опосредованно, и анастомотических стриктур (АС), после объединительной дуктопластики [67; 75]. Кроме того, отмечено, что уровень технического успеха ретроградного (эндоскопического) лечения АС, возникших в анастомозе, где применялась дуктопластика, значительно ниже, нежели без неё [220].

Основные повсеместно используемые варианты билиарной реконструкции – это гепатикоюностомия (ГЕ) (обычно с отключенной по Ру петлей кишки, но может быть и с петлей тощей кишки в интерпозиции) и гепатикогепатикоанастомозы (ГГ) (анастомозы по типу проток-в-проток).

Гепатикоюностомия с выключенной по Ру петлей тонкой кишки на начальном этапе развития ТПЖД являлась стандартной техникой билиарной реконструкции. На современном этапе широкое распространение получили варианты реконструкции по типу ГГ, которые являются более предпочтительными в виду сохранения естественного пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку через сфинктер Одди, что играет важную роль в предотвращении рефлюкса кишечного содержимого в желчные протоки и меньшем риске контаминации билиарного тракта бактериями, сохранением физиологического билиодигестивного функционирования и анатомической непрерывности кишечника с более быстрым восстановлением функции желудочно-кишечного тракта, меньшей частоты развития желчного подтекания, удобства эндоскопического доступа к желчным протокам при необходимости [95; 135; 253].

Преимущество ГЕ состоит в том, что в этом случае можно сформировать анастомоз без натяжения в тех случаях, когда ГГ этого не позволяет; также ГЕ обеспечивает лучшую артериализацию зоны анастомоза [51]. Гепатикоеюностомии отдается предпочтение при значимом несоответствии диаметров протоков донора и реципиента, также в ситуациях, когда два или более протока трансплантата расположены так, что их объединительная дуктопластика невыполнима, при ослабленном кровоснабжении холедоха реципиента, при необходимости повторной билиарной реконструкции, например при наличии анастомотической стриктуры, не купированной миниинвазивными методами, и также ГЕ зачастую отдается предпочтение при наличии у пациента первичного склерозирующего холангита [177]. Однако современные данные литературы указывают, что ГГ может использоваться равноценно с ГЕ и при исходном первичном склерозирующем холангите у реципиента [198; 245].

Ранее в литературе отмечалось, что частота билиарных осложнений при ГЕ ниже, чем при ГГ, однако современные исследования опровергают данное утверждение [71; 92; 96]. Стоит отметить, что гепатикоеюностомия ведет к более высокому риску развития холангита, что особенно актуально для пациентов после ТП, которые вынуждены принимать иммуносупрессивные препараты. В литературе имеются данные о более высокой частоте тромбоза печеночной артерии после формирования ГЕ, что авторы связывают с возможным сдавлением артериального анастомоза петель кишки [77].

На современном этапе развития ТПЖД преимущество отдается ГГ варианту анастомоза, однако ГЕ также остается актуальным, применяясь в 31-42% случаев ТПЖД [38; 77].

Как было сказано выше, одним из преимуществ ГГ является возможность эндоскопического доступа к желчным протокам трансплантата. Но стоит заметить, что эндоскопический доступ к отключенной по Ру петле тонкой кишки также возможен с применением различных методик так называемой «глубокой энтероскопии», однако данный подход технически сложен и успешен лишь в 64-85% случаев, причем дальнейшие манипуляции в протоках, например реканализация и стентирование анастомотической стриктуры, затруднительны и связаны со значимо меньшим

техническим успехом, чем при работе со стриктурой гепатикогепатикоанастомоза [109; 215].

В работе Т.В. Baker с соавт., обобщающей данные ТПЖД крупного регистра A2ALL (Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study), отмечено, что тип билиарной реконструкции не влиял на выживаемость трансплантатов и пациентов, однако была отмечена некоторая тенденция (без достижения уровня статистической значимости) к снижению выживаемости в группах с применением комбинированного варианта анастомоза и с применением так называемых «протоков высокого порядка» [77]. Протоки высокого порядка – это пузырный, правый и левый долевыми желчными протоками реципиента, которые могут использоваться при формировании ГГ в случаях, когда объединительная дуктопластика невозможна и при этом затруднительно и формирование гепатикоюноанастомоза [147; 175].

### **1.3 Проблема анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени от живого донора**

В структуре всех осложнений трансплантации печени на долю билиарных осложнений приходится от 7 до 40 процентов [70; 116; 254]. При этом чаще данный тип осложнений встречается при ТПЖД (в 18-34% случаев), чем при ТППД (5-15%) [38; 103; 110; 226]. Билиарные осложнения с самого момента возникновения методики ТП и по сей день именуется «Ахиллесовой пятой» трансплантологии [61; 89], так как они являются второй после отторжения причиной дисфункции и возможной потери трансплантата. Особенно данное утверждение актуально для ТПЖД [220; 223].

Высокая частота билиарных осложнений и в раннем, и в позднем посттрансплантационном периоде (ППП) ставит врачей перед необходимостью раннего выявления и профилактики факторов риска их развития.

Группа билиарных осложнений после ТПЖД включает в себя билиарные стриктуры, подтекания и биломы, обструкцию желчных протоков (камнями, сгустками и т.п.), дисфункцию сфинктера Одди, гемобилию и мукоцеле [45; 246; 254]. Среди них подтекания и анастомотические стриктуры являются доминирующими осложнениями, потенциально влияющими на выживаемость реципиентов и трансплантатов, а процесс их лечения снижает качество жизни пациентов и значимо увеличивает стоимость лечения [57; 204].

Билиарные стриктуры делятся на два типа: стриктуры зоны анастомоза (анастомотические) и стриктуры, не связанные с анастомозом (неанастомотические) [253]. Неанастомотические стриктуры бывают множественными и изолированными, внутри- и внепеченочными. Такого рода стриктуры обычно связаны с нарушением артериального кровоснабжения трансплантата (тромбоз, стеноз, диссекция или окклюзия печеночной артерии), при этом определенную роль в их формировании также могут играть иммунологические (цитомегаловирусная инфекция, АВ0 несовместимость) и цитотоксические факторы [33; 45; 47; 80; 206; 240; 257]. В связи с относительно малым временем ишемии трансплантата во время ТПЖД и, в большинстве случаев, с подбором иммунологически соответствующего, обследованного и здорового донора неанастомотические стриктуры встречаются значительно реже анастомотических, осложняя лишь 2-3% трансплантаций от живого донора [141]. Средний срок развития неанастомотических стриктур несколько меньше, чем анастомотических и составляет 3-6 месяцев после ТП [240].

Анастомотической стриктурой считается сужение просвета на  $>50\%$  по диаметру или полная его окклюзия в зоне сформированного билиарного анастомоза или в пределах 5 мм от него [109; 110; 247]. Анастомотические стриктуры осложняют ТПЖД в 4-10 раз чаще неанастомотических [79; 82; 93; 110]. Стоит учесть, что билиарные стриктуры, как и вся группа билиарных осложнений, при ТПЖД более характерны при пересадке правой, нежели левой доли печени [175; 254].

Анастомотические стриктуры желчных протоков как осложнение ТПЖД являются относительно частой проблемой, встречающейся в большинстве центров трансплантологии по всему миру. Улучшения в области хирургической техники, послеоперационного ведения, иммуносупрессивных препаратов привели к снижению частоты стриктур в течение последних лет, однако она до сих пор высока, в среднем составляя 13% - 32% [38; 69; 163; 205; 208; 226]. АС гораздо чаще осложняют ТПЖД, нежели ТППД, при которой их частота находится в пределах 5-9% [82]; это связано с рядом технических особенностей ТПЖД: меньший диаметр и частое несоответствие диаметров анастомозируемых протоков, частая множественность желчных протоков трансплантата, деваскуляризация анастомозируемых протоков при их диссекции, возможность билиарного подтекания по линии резекции и др. [38; 283].

Частота развития билиарных стриктур после ТПЖД по данным наиболее крупных (>100 операций) работ приведена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Частота АС (округленно) после ТПЖД по данным разных авторов

Автор	Дата публикации, год	Количество ТПЖД, n	АС, %
Hwang с соавт. [184]	2006	259	16
Soejima с соавт. [84]	2006	182	25
Yazumi с соавт. [142]	2006	273	27
Morioka с соавт. [214]	2007	335	24
Shah с соавт. [83]	2007	128	17
Freise с соавт. [235]	2008	384	27
Seo с соавт. [140]	2009	239	12
Kyoden с соавт. [158]	2010	310	23
Chang с соавт. [79]	2010	339	36
Chok с соавт. [53]	2011	265	21
Ikegami с соавт. [199]	2011	214	21,5
Yaparak с соавт. [62]	2012	200	9
Zimmerman с соавт. [116]	2013	356	13
Hsieh с соавт. [141]	2013	110	37
Wadhawan с соавт. [226]	2013	338	13
Na с соавт. [163]	2014	488	33
Mizuno с соавт. [68]	2014	108	14
Ko с соавт. [172]	2014	2798	18
Ranjan с соавт. [136]	2016	305	3
Miyagi с соавт. [236]	2016	161	10
Rao с соавт. [138]	2017	458	10
Azzam с соавт. [48]	2017	518	19,5
Kulkarni с соавт. [223]	2017	400	11
Sarhan с соавт. [69]	2017	120	22
Kollman с соавт. [180]	2018	489	15
Hong с соавт. [181]	2018	140	11
Arikan с соавт. [121]	2019	172	14,5
Jegadeesan с соавт. [220]	2019	932	9
You с соавт. [208]	2019	781	27
Ogiso с соавт. [114]	2020	111	17
Park с соавт. [186]	2020	1106	24

Медиана времени развития анастомотических стриктур после ТПЖД по данным большинства авторов составляет около 5-8 месяцев [109; 116; 181; 182; 241; 254], однако в ряде работ отмечена и более ранняя медиана, составляющая 2-3 месяца [141; 226]. Если АС возникает в ближайшем ПТП (менее 3 месяцев), она обычно связана с технической погрешностью формирования анастомоза при билиарной реконструкции [283]. Стоит отметить, что если у пациента возникало билиарное подтекание (БП), то АС развивается раньше, нежели, чем АС у пациента без БП в анамнезе [181]. Подавляющее большинство АС (70-87%) развивается в течение первого года после ТП, и затем их частота кардинально снижается [79; 182]. При этом N. Akamatsu с соавт. в

своем мета-анализе обнаружили АС, возникшие и более, чем через 10 лет после трансплантации печени [38].

Интересен тот факт, что, по мнению ряда авторов, частота развития АС не снижается значимо с увеличением хирургического опыта [54; 83; 91; 214]. Например, авторы из крупного центра трансплантологии Киотского Университета проанализировали результаты первых ста, последующих ста и заключительных 135 ТПЖД и не обнаружили значимой разницы в плане частоты АС, составляющей 19%, 28% и 26% соответственно, в этих трех группах ( $p=0,3$ ), однако обнаружили значимое снижение частоты билиарных подтеканий по мере накопления опыта, что теоретически должно снижать и частоту АС [214]. Другая группа авторов также выявила значимо меньшую частоту развития БП при выполнении ТПЖД более опытным хирургом, но одинаковую частоту АС [54]. Вместе с тем Р.Т.В. Kim с соавт. показали статистически значимое снижение риска развития АС по мере накопления опыта выполнения билиарной реконструкции [182]. С.Е. Freise с соавт. указали границу в 40 выполненных ТПЖД, после которых в последующем частота БП и АС значимо падает [235]. Чуть ранее К.М. Olthoff с соавт. в своей работе на основе базы данных того же консорциума указывали границу в 21 ТПЖД [213].

#### **1.4 Факторы риска развития анастомотических стриктур**

Развитие анастомотических билиарных стриктур является комплексной проблемой, связанной с множеством факторов: технические особенности наложения анастомоза, воспалительные, иммунологические, ишемические факторы и др. [60]. Говоря о причинах и факторах риска развития АС стоит отметить, что желчные протоки кровоснабжаются из артериальной системы печени [203]. При этом эпителий желчных протоков гораздо более чувствителен к ишемии, чем гепатоциты и эндотелий сосудов [174]. Поэтому современные техники билиарной реконструкции предполагают максимальное сохранение артерий и микроциркуляции в зоне формируемого анастомоза. Стоит отметить и тот факт, что холангиоциты чувствительны не только к ишемии, но и ещё более чувствительны к реперфузионному повреждению [87; 269].

Основными условиями минимизации риска билиарных осложнений при формировании ГГ являются адекватная васкуляризация структур по обе стороны от анастомоза, отсутствие его натяжения и здоровые концы анастомозируемых протоков

(без признаков фиброза, ишемии или воспаления) [170]. Данные факторы обеспечиваются благодаря максимально щадящей диссекции при выделении структур гепатодуоденальной связки и отказе от использования электрокоагуляции, что позволяет сохранить перидуктальное микроциркуляторное русло. Важно принимать в расчет и диаметр анастомозируемых структур: если диаметр протоков достаточно мал (<4 мм), то при ГГ отмечается значимо большая частота последующего развития анастомотических стриктур, чем при ГЕ [74; 169; 285].

Необходимость полноценной васкуляризации структур по обе стороны от формируемого билиарного анастомоза требует от хирурга понимания следующих особенностей кровоснабжения желчных протоков и холедоха. Дистальный конец желчных протоков трансплантата кровоснабжается посредством перибилиарного сосудистого сплетения и коммуникантной аркады. Если анастомоз формируется с холедохом реципиента, то его анастомозируемая зона кровоснабжается из двух артерий, проходящих по правому и левому краю холедоха – так называемых артерий «3 часов» и «9 часов» (левая и правая парахоледохеальные артерии). Они в свою очередь берут начало от гастродуоденальной, ретропортальной или ретродуоденальной артерии и в конце соединяются с правой или, реже, левой печеночной артерией. Причем лишь 60% кровотока по артериям «3 часов» и «9 часов» идет восходящим образом снизу, а оставшиеся 40% – сверху вниз из правой или левой печеночной артерии [60; 268]. Следовательно, холедох реципиента, пересеченный и используемый при билиарной реконструкции, получает меньшее кровоснабжение, нежели нативный холедох, причем чем он длиннее, тем меньше вклад нисходящего тока в кровоснабжение его анастомозируемой части. Таким образом, максимально щадящая диссекция протоков трансплантата без использования электрокоагуляции и плазменных инструментов с сохранением перидуктальных тканей, и, в случае формирования ГГ, сохранение артерий «3 часов» и «9 часов» с визуализацией хорошего пульсирующего кровотока при пересечении холедоха реципиента являются залогом адекватного артериального кровоснабжения формируемого билиарного анастомоза.

Практически не вызывают разногласий в мировой литературе лишь два наиболее значимых фактора риска развития АС: наличие предшествующего желчного подтекания и эпизода ишемии трансплантата вследствие нарушения его артериального кровоснабжения [60; 82; 102; 116; 140; 163; 254]. Тромбоз печеночной артерии является

общепризнанным фактором риска развития билиарных посттрансплантационных осложнений, но современные данные говорят о том, что и стеноз артерии, не ограничивающий полностью кровоток, но снижающий его скорость до уровня менее 400 мл/мин также является равноценным фактором риска развития ишемических осложнений и среди них, в первую очередь, стриктур [46; 189].

Различные авторы отмечают и многие другие факторы риска развития АС: диаметр желчных протоков и их количество в трансплантате [74; 110; 140; 144; 181; 226; 231], продолжительность холодовой ишемии [53; 69; 231; 241] или тепловой ишемии трансплантата [139; 181], количество баллов по шкале MELD перед операцией (наиболее популярна в литературе точка отсечения 35 баллов) [43; 140; 207; 254], возраст реципиента [231], холестатическое заболевание как показание к ТП [235], малое отношение массы графта к массе реципиента [121; 181], АВ0-несовместимая трансплантация [216], продолжительность операции более 800 минут [144; 235], развитие реакции острого или хронического клеточного отторжения трансплантата [53; 216], эпизод внутрибрюшного кровотечения у реципиента в ПТП [241], наличие гепатита С (в особенности ранний рецидив после ТП) [165; 235] и т.д. Цитомегаловирусная инфекция многими авторами также отмечается как фактор риска развития как анастомотических, так и неанастомотических стриктур [75; 167; 242]. Данная инфекция может вызывать повреждение как непосредственно эндотелиальных клеток желчных протоков, так и перибилиарного сосудистого сплетения, вызывая в конечном итоге вторичное ишемическое повреждение [284].

Ф.М. Kaldas с соавт. показали более высокую частоту развития посттрансплантационных билиарных осложнений, а также нарушений артериального притока к трансплантату у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, однако авторы рассматривали ТППД [46]. Вместе с тем другие исследователи такой связи не обнаружили [65; 204].

Различные факторы со стороны донора также потенциально могут влиять на формирование АС: возраст донора (зачастую авторы приводят точку отсечения 50 лет) [82; 83], высокий индекс массы тела (V. Sundaram с соавт. указывают точку отсечения 25 кг/м<sup>2</sup>), уровень стеатоза печени донора более 25% [83; 109; 227; 259; 259].

Погрешности хирургической техники, потенциально приводящие к развитию АС, в опытных центрах трансплантологии встречаются всё реже. Среди них стоит отметить:

активное применение электрокоагуляции как у реципиента, так и на донорском этапе, чрезмерно обширная диссекция перидуктальных тканей, применение неподходящего шовного материала, сильное несоответствие диаметров протоков графта и реципиента в формируемом анастомозе, избыточное натяжение анастомоза, изредка встречается и захват задней стенки анастомоза в передний шов [110; 184; 194].

Влияние же непосредственно самой методики билиарной реконструкции на частоту развития анастомотических стриктур, по данным различных авторов, противоречиво [60].

Влияние количества протоков, требующих билиарной реконструкции, на исходы ТПЖД рассмотрели в своей работе D. Kollmann с соавт., сравнив группы трансплантаций с одним и с двумя реконструируемыми протоками, и отметили, что множественность протоков не влияет на частоту развития билиарных осложнений, а также на выживаемость трансплантатов и пациентов [180]. Аналогичные выводы получены и в ряде других исследований [121; 181; 241]. Однако, есть и работы, показавшие увеличение частоты АС в случаях, когда трансплантат имел несколько требующих реконструкции протоков [110; 140; 144; 226; 261].

Тип анастомоза, по мнению ряда авторов, также влияет на риск развития билиарных осложнений. Так K.S.H. Chok с соавт. в своем мета-анализе отметили более высокую частоту АС у реципиентов с билиарной реконструкцией по типу ГГ, но при этом отсутствие влияния на частоту подтеканий [96]. Значимо большую частоту развития стриктур в случае ГГ отметил и ряд других исследователей [38; 75; 96; 102; 110; 158]. В то же время большинство данных говорит о том, что статистически значимой разницы в частоте развития стриктур при ГГ и при ГЕ нет [53; 110; 122; 140; 184; 236; 254]. Мета-анализ, выполненный S. Zhang с соавт., не выявил четкого преимущества ГГ или ГЕ в плане риска развития билиарных осложнений или выживаемости трансплантатов, и оба эти метода в равной мере могут использоваться при ТПЖД на усмотрение оперирующего хирурга в зависимости от конкретной ситуации [71].

Н. Egawa с соавт. проанализировали результаты выполненных ими 74 близкородственных трансплантаций правой доли печени и выявили следующие причины развития стриктур гепатикоеюноанастомоза: ишемия вследствие нарушения артериального кровоснабжения культи протока, наложении более одного

гепатикоеюноанастомоза, несоответствие диаметров протока трансплантата и наложенного еюнотомического отверстия. При этом авторы для одной группы пациентов использовали микрохирургическую технику билиарной реконструкции и получили значимо меньшее число развития АС по сравнению с группой, где такая техника не использовалась (8% в первой группе против 32% во второй) [56; 132].

Значимая роль в снижении риска развития билиарных осложнений, связанных с зоной анастомоза, в литературе отводится использованию при ТПЖД микрохирургической техники билиарной реконструкции с использованием операционного микроскопа с 5-15-кратным увеличением [130; 250]. Так Т.-S. Lin с соавт. показали, что использование такой техники значимо снизило частоту БО до 7,9% (3,3% подтеканий и 4,6% стриктур) [250].

Количество сформированных билиарных анастомозов в литературе и встречается как фактор, значимо повышающий частоту АС [58; 140; 253; 261], так и оценивается, как незначимый для риска развития стриктур фактор [121; 180; 182].

Использование объединительной дуктопластики при билиарной реконструкции также потенциально может являться фактором риска развития билиарных осложнений [67; 75; 144; 242]. Вместе с тем, во многих работах такой связи не выявлено или даже отражен противоположный результат - снижение частоты билиарных осложнений после использования объединительной дуктопластики за счет снижения количества формируемых анастомозов [69; 83; 181; 182].

Использование желчных протоков высокого порядка рядом авторов также отмечается как фактор риска развития АС, что, вероятно, связано с деваскуляризацией данных протоков при их диссекции и формировании анастомоза [77].

Использование узлового или непрерывного шва является предметом дискуссий. Так в ряде работ показано, что использование узлового шва снижает риск возникновения АС [125], в то же время в других работах показано, что тип шва не влияет на частоту развития АС [105; 227]. В некоторых центрах применяется комбинированный вариант, когда на заднюю стенку формируемого анастомоза накладывается непрерывный шов, а на переднюю – узловой. Частота развития АС и БП при таком подходе не отличается от таковой при обычной технике шва, что было показано в крупном мета-анализе [71].

Шовный материал, используемый при билиарной реконструкции, по данным литературы также рассматривается как потенциально влияющий на риск билиарных осложнений фактор. В ряде работ было показано, что использование нерассасывающегося шовного материала ведет к увеличению числа развития АС [46; 243]. Встречается и противоположное мнение, указывающее, что использование рассасывающихся нитей (из полидиоксанона) ведет к увеличению частоты билиарных осложнений [177]. Однако стоит отметить, что данные исследования рассматривали ТППД. В.W. Kim с соавт. в своей работе показали, что использование нити толщиной 7-0 снижает количество билиарных осложнений, относительно случаев с использованием нити 6-0 [128]. S.Y. Hong с соавт. при использовании нерассасывающейся нити 7-0 (пролен) при билиарной реконструкции после ТПЖД отметили достаточно низкую частоту билиарных осложнений, составляющую 14% (11,4% стриктур и 5,7% подтеканий) [181].

В качестве консервирующего раствора при трансплантации печени в мире наиболее широко применяются растворы Висконсинского университета (UW) и гистидин-триптофан-кетоглутарат (НТК). А. Kaltenborn с соавт. показали более высокую частоту развития билиарных осложнений после ТПЖД в случае использования НТК ( $p = 0,036$ ), однако в их исследовании UW применялся лишь в 11/125 (8,8%) случаев [99]. Противоположные данные отмечены в работе R. Каракоюн с соавт., где более высокая частота стриктур была отмечена в группе UW (22,7%) нежели в группе НТК (13,5%) ( $p=0,013$ ), однако данная работа рассматривала ТППД [277].

Временное интраоперационное трансанастомотическое дренирование зоны анастомоза используется в основном при реконструкции протоков малого диаметра, так как оно позволяет предотвратить окклюзию анастомоза возможным отеком, предотвращает такое техническое осложнение, как захват в шов задней стенки протока при наложении передних швов, а также такое дренирование позволяет снизить давление в желчной системе, снижая риск подтеканий [54]. Однако в литературе было показано, что такое дренирование, осуществлённое через стенку протока (преимущественно так называемыми Т-образными дренажами, Т-трубками), само является частой причиной билиарных подтеканий, ведущих в последующем к развитию анастомотических стриктур, а также увеличивает риск холангитов [63; 156; 185; 211; 253; 254; 273; 276]. Несколько лучшие результаты показывают работы, анализировавшие использование

внутреннего или наружного, установленного через пузырный проток (при ГГ) или через петлю кишки по Ру (при ГЕ), временного каркасного дренирования зоны анастомоза, что снижает риск развития АС [64; 75; 97; 161; 162; 237]. Однако все подобные интраоперационные дренирования связаны не только с риском БП, но и с целым рядом прочих осложнений, что позволяет сделать вывод о выборочном использовании данной методики, преимущественно при формировании билиарного анастомоза с протоком очень малого диаметра [161; 164; 237].

### **1.5 Клиника и диагностика анастомотических стриктур**

Отсутствие лечения и несвоевременное лечение АС, по мере нарастания холестаза, приводит к возникновению вторичного билиарного цирроза и потере трансплантата [239]. Поэтому раннее выявление АС играет значимую роль в исходах трансплантации печени.

Пациенты при синдроме холестаза чаще всего предъявляют жалобы на кожный зуд и стеаторрею, к которым далее присоединяются другие классические симптомы механической желтухи [216]. Кожный зуд связан с воздействием соединений, продуцирующихся печенью и в норме выводящихся с желчью. Стеаторрея, характеризующаяся жидким мало окрашенным стулом, связана с нарушением всасывания жиров и жирорастворимых витаминов вследствие недостаточного попадания желчных кислот в просвет кишечника. В связи с этим особое внимание у пациентов с АС принято уделять нутритивной поддержке, так как отсутствие пассажа желчи в кишечник ведет к нарушению усвоения ряда нутриентов, дефициту жирорастворимых витаминов, а также к нарушению барьерной функции кишечника, что особенно неблагоприятно у пациентов, перенесших трансплантацию печени и находящихся на иммуносупрессивной терапии. Жалобы на боль в животе для клинической характеристики стриктур после ТП нетипичны ввиду денервации печени и приема пациентом иммуносупрессивной терапии [174; 194]. В целом практически у трети реципиентов АС в течение длительного времени протекают клинически бессимптомно [216].

К первым лабораторным проявлениям возникновения синдрома холестаза относится повышение в 3 и более раз относительно верхней границы нормы уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови.

Уровень прямого (конъюгированного, связанного) билирубина повышается медленнее и может превысить верхнюю границу нормы позже указанных ферментов [252]. Данные лабораторные проявления неспецифичны и могут также наблюдаться при реакции острого или хронического отторжения трансплантата, реактивации вирусного гепатита или развитии лекарственного гепатита [82]. В общем анализе крови может обращать на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз, свидетельствующий о присоединении бактериального холангита [27; 252].

Методы лучевой диагностики играют основную роль в выявлении АС, их характеристик, а также в выявлении ряда сопутствующих посттрансплантационных осложнений [13; 117; 118]. АС обычно визуализируется как единичное локальное сужение в зоне анастомоза, зачастую сопровождаемое расширением протоков проксимальнее зоны поражения, в то время как неанастомотические стриктуры обычно локализуются как в экстра-, так и в интрапеченочных желчных протоках проксимальнее зоны анастомоза и выглядят как множественные протяженные зоны сужения. Стоит учесть, что такое проявление АС, как расширение внутрипеченочных желчных протоков, имеющее высокую предсказательную ценность при наличии, не всегда присутствует, так как протоки трансплантата не расширяются до такой степени, как протоки нативной печени [108]. В тоже время дилатация внутрипеченочных желчных протоков после трансплантации печени не всегда связана с их обструкцией [59; 225]. Кроме того, перепад диаметров протоков донора и реципиента в зоне анастомоза может неверно восприниматься как АС [59]. Лучевые методы диагностики должны дополнять друг друга и рассматриваться в совокупности с клинической и лабораторной картиной.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является информативным методом в плане диагностики дилатации желчных протоков трансплантата, однако в отсутствии расширения протоков чувствительность ультразвукового метода в плане диагностики АС невысока, варьируя от 40 до 70% по данным разных авторов [120; 174; 176; 256]. При подозрении на стриктуру билиарного анастомоза вне зависимости от наличия или отсутствия расширения желчных протоков по данным УЗИ показано выполнение прицельной диагностики трансплантата печени методами чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ) и/или магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ). Вместе с тем УЗИ с доплерографией позволяет заподозрить нарушение артериального кровотока в трансплантате, что в последующем также требует подтверждения методами

компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или прямой селективной ангиографии [10; 17]. Стоит отметить, что частота ложноотрицательных результатов при выявлении сосудистых посттрансплантационных патологий относительно высока, и, в случае обоснованных клинических подозрений, рекомендовано выполнение КТ вне зависимости от результата УЗИ [118]. Методом улучшения качества визуализации, чувствительности и специфичности УЗИ в диагностике АС является использование контрастного усиления. Контрастно усиленная УЗ-холангиография позволяет визуализировать гиперэхогенные желчные протоки вплоть до третьего порядка и визуализировать зону сужения, а также достоверно определить источник билиарного подтекания [106]. Однако данная методика требует наличия интраоперационно установленного дренажа в желчных протоках для их контрастирования, или же чрескожной пункции протоков для введения контрастного вещества, что может быть актуально при невозможности использовать йод-содержащие препараты, используемые при рентгеновской холангиографии.

Основными методами лучевой диагностики анатомии желчных путей и характеристик билиарной стриктуры являются ЧЧХГ и МРХГ, в ряде случаев может быть применена и эндоскопическая ретроградная холангиография [60; 98; 131; 283]. Эндоскопическая и чрескожная холангиография являются инвазивными методами с относительно высокими рисками осложнений, что позволяет рекомендовать их не столько как метод диагностики АС, сколько как этап декомпрессии желчных протоков и лечения стриктуры после её выявления [217].

МРХГ в плане диагностики билиарных обструкций в ПТП обладает высокой специфичностью, составляющей 86-99%, и чувствительностью на уровне 93-96% [119; 166; 176; 203]. Применение гепатоспецифических контрастных препаратов ещё более увеличивают диагностическую ценность МРТ и, кроме того, позволяют визуализировать ветви желчного дерева малого порядка, что играет особую роль при диагностике неанастомотических стриктур [66; 143; 282]. В виду высокой отрицательной предсказательной ценности МРХГ позволяет избежать ненужных чрескожных или эндоскопических вмешательств [119; 174; 192]. Однако при этом МРХГ обладает низкой чувствительностью в плане выявления билиарных подтеканий [190].

Важная роль в обследовании пациентов в посттрансплантационном периоде отводится методу КТ, обладающему большим пространственным разрешением, нежели

МРТ. Компьютерная томография в плане диагностики АС обладает достаточно низкой чувствительностью и высокой специфичностью (65% и 99% соответственно) [118]. Чувствительность КТ в диагностике АС может быть существенно увеличена за счет использования специфических билиарных контрастных препаратов, однако их использование ограничивается их относительно малой распространенностью и относительно высоким риском развития аллергических реакций [117]. Помимо безусловной значимости данного метода в диагностике множества поражений трансплантата и его сосудистой системы, в плане вопроса билиарных стриктур данные КТ значимы и с точки зрения визуализации артериального кровоснабжения трансплантата. Как было указано выше, нарушение артериального притока к трансплантату ведет к развитию стриктур желчных протоков, причем, чем проксимальнее визуализируется АС, тем выше шанс обнаружить проблемы нарушения артериального кровоснабжения трансплантата при КТ [118].

Определенную роль в диагностике АС играет и гепатобилиарная сцинтиграфия с радиофармпрепаратами на основе изомера изотопа технеций-99 [153; 288]. Несмотря на то, что данный метод более актуален в диагностике билиарных подтеканий, при диагностике стриктур он имеет чувствительность и специфичность порядка 60-75% и 100% соответственно [152; 174; 201].

### **1.6 Отдаленные результаты трансплантации печени от живого донора у реципиентов с развившейся анастомотической стриктурой**

Ряд исследований показал, что развитие АС после ТПЖД не влияет на общую выживаемость трансплантатов и реципиентов [46; 158; 163; 181; 241; 242]. Так, например, K.S.H. Chok с соавт. показали сопоставимый уровень 1-, 3- и 5-летней выживаемости трансплантатов в группе реципиентов с развившейся АС (составляющей 97,3%, 90% и 84,5% соответственно) и в группе с отсутствием АС (91,4%, 85,3% и 82,5% соответственно) ( $p = 0,6$ ) [53].

Наиболее современное исследование вопроса влияния различных билиарных осложнений на исходы ТПДЖД, опубликованное S. Ogiso с соавт. в 2020 г., также не выявило различий в выживаемости трансплантатов у пациентов с наличием АС и без них (73.7% и 76.2% пятилетняя выживаемость; 67.5% и 76.2% десятилетняя выживаемость соответственно,  $p = 0,9$ ) [114].

В то же время стоит отметить иную ситуацию в случае ретрансплантации печени, когда билиарные осложнения в целом, и АС в частности, значимо снижают выживаемость трансплантатов и пациентов. Так, например, С.К. Enestvedt с соавт. показали, что 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов в группе без БО после ретрансплантации составила 91.7%, 85.4%, и 80.9% соответственно, в то время как в группе ретрансплантаций с последующим развитием БО выживаемость была значительно ниже и составляла 49.7%, 34.8%, и 29.8% соответственно ( $p < 0,001$ ) [57].

### **1.7 Методики лечения посттрансплантационных анастомотических стриктур**

Как было отмечено выше, развитие АС в ПТП по мнению большинства авторов статистически значимо не влияет на выживаемость трансплантатов и реципиентов. Однако данное утверждение справедливо в случае успешного излечения возникших стриктур тем или иным методом. В то же время АС без успешного их разрешения или оставленные без лечения вообще могут приводить к потере трансплантатов [114].

До сих пор не сформировано единого алгоритма лечения анастомотических стриктур после ТПЖД, и методы их лечения включают в себя чрескожный чреспеченочный (антеградный), эндоскопический (ретроградный) и хирургический подходы [254]. На сегодняшний день антеградный и ретроградный способы являются методами первого выбора, и к открытой хирургии прибегают при их безуспешности [70; 163; 209; 246]. Консервативный метод оказывается эффективным в крайне малом числе случаев, и поэтому на современном этапе такой подход не рассматривается [69].

В центрах с наличием специализированной гепатохирургической, рентгенохирургической и эндоскопической службы, а также с доступностью всех современных методов лучевой диагностики результаты лечения пациентов с проблемами желчных протоков после ТПЖД лучше в связи с мультидисциплинарным подходом к данной проблеме [60; 216]. Как сказал известный трансплантолог Sung-Gyu Lee: «Наличие опытных и специализированных интервенционных радиологов и эндоскопистов является абсолютно необходимым условием успешной программы трансплантации печени от живого донора» [175].

Эндоскопический подход к лечению АС после ТП обеспечивает технический успех на уровне 45-98% с частотой рецидивов 13-44% [3; 24; 134; 141; 186; 187; 254]. При этом технический успех данного подхода значительно ниже при лечении стриктур

после ТПЖД, нежели, чем после ТППД, что связано с меньшим диаметром протоков в зоне стриктуры, частым вовлечением зоны слияния переднего и заднего протоков правой доли печени, возможным s-образным изгибом холедоха и прочими особенностями, практически не играющими роль в случае чрескожного подхода [83; 285]. Основным недостатком эндоскопического подхода является значительная сложность лечения посттрансплантационных АС гепатикоэнтероанастомоза (даже учитывая современные методики баллонной энтероскопии), а при лечении АС гепатикогепатикоанастомоза – необходимость папиллотомии с риском кровотечения, высоким риском развития острого панкреатита или холангита, а также перфорации кишки или желчного протока [244]. Стоит отметить, что металлические стенты, повсеместно используемые для эндоскопического лечения АС и длительно устанавливаемые в зоне поражения, сами по себе могут быть индуктором формирования камней [113], увеличивают риск холангитов [78], а пластиковые стенты не обеспечивают достаточного пассажа желчи через их просвет, тем самым не предотвращая холестатическое повреждение печени [78]. Частота осложнений после каждого эндоскопического этапа лечения АС составляет 3,7-6,6%, и в основном эти осложнения представлены острым панкреатитом, холангитом и кровотечением [42; 228]. А общий кумулятивный риск осложнений многоэтапного эндоскопического лечения АС может достигать 20% [30]. В исследовании J. Ronning с соавт., было показано, что при ретроградном подходе наблюдается в 2 раза большая частота осложнений, нежели чем при антеградном [185].

Антеградный доступ, в отличие от ретроградного, может быть применен при любой локализации стриктуры [223]. Б.И. Долгушин с соавт. указывают, что чрескожный чреспеченочный метод декомпрессии желчных протоков имеет значимо меньшую частоту осложнений по сравнению с хирургическим (меньше в 6 раз) и эндоскопическим (в 1,5 раза) методами [8; 9]. Преодолеть проводником зону стриктуры, особенно извитой или при полной окклюзии просвета, при антеградном подходе проще, чем при ретроградном [221]. Это связано с тем, что, во-первых, между точкой приложения усилия и кончиком проводника гораздо меньшее расстояние при чрескожном подходе, поэтому толкающее или крутящее усилие передается инструменту значительно лучше. Во-вторых, при чрескожном доступе ход более прямолинеен, что также способствует лучшей передаче усилия инструменту. В-третьих, спектр

проводников, их покрытий, а также сопутствующих инструментов разработан и представлен на рынке значимо шире для направления рентгенохирургических методов, чем для эндоскопических. Поэтому к антеградному подходу принято прибегать не только в качестве альтернативы ретроградному, но и при безуспешности последнего [205; 249]. К основным осложнениям чрескожного метода лечения АС можно отнести геморрагические осложнения за счет повреждения ветвей печеночной артерии или воротной вены, инфекционные осложнения и формирование желчного подтекания при перфорации протока или анастомоза. Они осложняют 2-14% процедур [159; 221; 249; 253; 283]. N. Fidelman и соавт. отметили, что риск травмы печеночной артерии при чрескожном чреспеченочном вмешательстве на желчных протоках составляет 2,2%, и этот риск увеличивается при необходимости доступа к нерасширенным протокам [151]. Помимо этого стоит отметить и такой недостаток данной методики, как дискомфорт для пациента из-за наличия чрескожного наружно-внутреннего дренажа в течение нескольких месяцев и необходимости периодической его замены.

Сравнивая два описанных метода, чрескожный чреспеченочный и эндоскопический, стоит отметить, что уровень их технического успеха и частота осложнений, по мнению многих авторов, сопоставимы [69; 185; 253; 255]. Однако, в крупном исследовании G.H. Na с соавт. эндоскопическое лечение АС имело более высокую долю неуспеха, чем чрескожное (10,8% и 6,8% соответственно) [163]. При сравнении экономической составляющей двух описываемых методов миниинвазивного лечения показано, что эндоскопический подход обходится практически в 2 раза дороже чрескожного [255]. Важно отметить и то, что, как было сказано выше, именно чрескожный метод лечения АС, в отличие от эндоскопического, позволяет применять весь широчайший арсенал инструментов активно развивающегося рентгенохирургического направления: микропроводники и микрокатетеры различной жесткости и толкающего усилия, с различным типом покрытий, в том числе гидрофильных, изгибом кончиков, баллонные катетеры с различным профилем и степенью комплаенса, режущие баллоны, ротаблация, множество вариантов самораскрываемых и баллонораскрываемых стентов и т.д. Кроме того, наличие каркасного наружно-внутреннего дренажа, установленного при антеградном подходе, позволяет в любой момент через этот доступ выполнить прямую холангиографию или

осуществить какие-либо миниинвазивные вмешательства, такие, как повторная баллонная пластика или замена дренажа.

Технические трудности при миниинвазивном лечении АС после ТПЖД вызывает и то, что зачастую стриктуры имеют извитую форму, могут проходить под различными углами к оси протоков, что связано с гипертрофией трансплантата со временем и, соответственно, изменением прямолинейной конфигурации протоков в зоне анастомоза [82].

Технический успех миниинвазивного лечения АС повышается при сочетании двух описанных методик, при так называемой технике «rendezvous» [101; 254]. Такая методика применяется в ряде случаев, когда эндоскопически не удается преодолеть проводником зону стриктуры. Суть методики «rendezvous» следующая: антеградным чреспеченочным методом длинный проводник через зону стриктуры проводится в просвет кишки, захватывается эндоскопом и выводится через его просвет наружу, после чего по данному проводнику осуществляется стандартный эндоскопический протокол лечения АС.

Достаточно интересна и другая гибридная методика лечения АС – магнитная компрессия анастомоза, предложенная в 1998 г. Е. Yamanouchi с соавт. [287]. Такой метод применим при безуспешности преодоления проводником зоны АС и антеградно и ретроградно. Суть методики магнитной компрессии следующая: эндоскопически к нижней части стриктуры заводится так называемый «родительский» магнит, а чрескожно к верхней части стриктуры – «дочерний» магнит на проводнике. Магниты под рентгеноскопическим контролем располагаются максимально близко друг к другу, и после их взаимного притяжения зона стриктуры «сплющивается». Давление притягивающихся магнитов на ткани вызывает их постепенный ишемический некроз, и создается новое сообщение (новый анастомоз) между магнитами в течение приблизительно одного месяца, после чего магниты извлекаются [191; 254].

Считается, что антеградный и ретроградный методы более эффективны при лечении стриктур, развившихся в течение первых 6 месяцев, чем стриктур, развившихся через полгода и далее после ТП, когда формируются более ригидные поражения с фиброзом [42; 82; 228]. Также отмечено, что билиарные стриктуры, развившиеся после ТП, значительно хуже поддаются миниинвазивному лечению по сравнению со стриктурами в нативной печени [203; 228]. Частота рецидива АС после их

миниинвазивного лечения находится в пределах 10-20% при среднем времени развития в 9,5 месяцев [141; 255]. Касательно времени начала лечения анастомотической стриктуры после её выявления данные в литературе однозначны, указывая на необходимость максимально возможного быстрого вмешательства, что увеличивает вероятность технического успеха миниинвазивной процедуры [82; 203; 228; 275].

Длительная билиарная обструкция при безуспешности антеградного или ретроградного лечения вызывает фиброз и дисфункцию трансплантата. В таком случае, при безуспешности миниинвазивных методов, требуется открытое хирургическое вмешательство с повторной билиарной реконструкцией. В целом, около 10-20% пациентов с АС так или иначе подвергаются открытому хирургическому вмешательству, в основном с формированием гепатикоюноанастомоза [23; 30; 60; 69]. Важно отметить, что предшествовавшие попытки интервенционной реканализации АС не оказывают негативного влияния на исходы повторной билиарной реконструкции [60]. Подобные реконструктивные операции на желчных протоках после ТПЖД являются технически сложными вмешательствами с достаточно большим числом послеоперационных осложнений [45; 246; 253; 285]. Пятилетняя выживаемость после операций такого типа по поводу АС составляет около 70% [203]. Ретрансплантация печени является крайней мерой и применяется как способ лечения АС при безуспешности всех прочих методов, к ней прибегают в менее чем 1% случаев [38]. Ретрансплантация без попытки открытой хирургии рекомендуется, когда АС сочетается с неанастомотическими внутripеченочными стриктурами и при этом миниинвазивные методы были безуспешны, либо в случае развития вторичного билиарного цирроза трансплантата [264].

### **1.8 Антеградные вмешательства по поводу анастомотических стриктур**

Возможность чрескожной катетеризации желчных протоков и холангиографии P. Huard и Do-Xuan-Hop описали ещё в 1937 г. [157], а методику чрескожной холангиостомии предложили J. Remolar в 1956 г. и S.I. Seldinger в 1957 г. [222; 251]. На тот момент хирурги контролировали положение иглы в ткани печени исключительно рентгеноскопически. В конце 70-х гг. двадцатого века стал использоваться дополнительно ультразвуковой метод навигации, что снизило частоту осложнений, связанных с пункционным доступом, до 1% [12]. В 1978 г. E.J. Ring с соавт. описали

основополагающие принципы чрескожного наружного и наружно-внутреннего дренирования желчных протоков, используемые и по сей день [271]. Методику баллонной пластики стриктур в том же году описали W. Molnar и A.E. Stockum [200]. Возможность антеградного (чрескожного чреспеченочного) метода в качестве окончательной операции при лечении стриктур желчных протоков впервые показали S. Misra с соавт. в 2004 г. [218]; авторы показали преимущество чрескожной чреспеченочной холангиографии для уточнения деталей и характеристик стриктуры и возможность использования баллонной дилатации и временного стентирования зоны поражения как самостоятельной и эффективной методики.

На современном этапе уровень технического успеха антеградных эндобилиарных вмешательств по поводу АС после ТПЖД достигает 74-89% [220; 274]. При этом клинически значимые осложнения наблюдаются в 7-15% случаев, а уровень смертности от осложнений составляет 2,5% [220; 249].

Наличие длительной билиарной гипертензии у описываемой группы пациентов диктует необходимость предоперационного наружного дренирования желчных протоков с целью их предварительной декомпрессии. Однако сама по себе наружная холангиостомия не может являться окончательным методом лечения больных со стриктурой желчных протоков в виду наружной потери желчи и должна рассматриваться как промежуточный этап лечения [14; 15]. Восстановление естественного тока желчи в кишечник является одной из основных целей хирургического лечения описываемой группы больных. Для этого используется методика наружно-внутреннего дренирования, которая позволяет осуществляться физиологичному пассажу желчи в кишечник при сохранении антеградного доступа к протокам и выполняет функцию сохранения просвета в зоне предшествовавшей стриктуры – так называемое каркасное дренирование. Недостатком же наружно-внутреннего дренирования является риск интестинально-протокового рефлюкса, ведущего к развитию холангита, который при ГГ может быть снижен супрапапиллярным расположением дистального конца дренажа.

Поиски способов внутреннего желчеотведения помимо каркасного дренирования при наличии стриктур желчных протоков различной этиологии (в основном опухолевой) обусловили появление методики стентирования желчных протоков с установкой в них эндопротезов из различных материалов. Изначально использовались эндопротезы из

тефлона, полиэтилена, полиуретана, силикона, перкуффлекса. Ещё в 1986 г. J. Lammer с соавт. показали, что эндобилиарные стенты из этих материалов неизбежно инкрустируются солями желчных кислот и в течение месяцев прекращают функционировать [173]. Современные пластиковые и саморасправляющиеся металлические стенты (покрытые или непокрытые), используемые при антеградных и ретроградных вмешательствах на желчных протоках, в т.ч. и по поводу посттрансплантационных АС, также состоятельны лишь в течение нескольких месяцев [22; 39]. Кроме того имеется достаточно высокая частота миграции стентов из зоны анастомоза, отмечаемая в 16% случаев [195]. Н. Kulaksiz с соавт. показали, что даже при эндоскопическом подходе имплантация стента после предварительной баллонной пластики не дает преимуществ относительно только баллонной пластики в плане эффективности лечения; при этом риск развития осложнений в первом случае (в случае имплантации стента) составляет 13,6%, что значительно выше 4,3% при использовании баллонной пластики без стентирования ( $p < 0,05$ ) [168]. Появление в последние годы биodeградируемых стентов позволило использовать их и при лечении АС, однако данная методика находится на этапе становления и исследования, при этом первые результаты обнадеживающие [50; 52; 205]. Поэтому для лечения стриктур желчных протоков не рекомендуется использовать постоянные стенты; должны использоваться или съемные стенты при ретроградном вмешательстве, в последующем удаляемые эндоскопически, или, в случае антеградного вмешательства, методика каркасного дренирования или временного стентирования. Использование каркасного наружно-внутреннего дренирования (когда дренаж играет роль стента) после предварительной баллонной пластики зоны стриктуры на сегодняшний день является стандартной техникой антеградного лечения АС [205; 220]. Стоит отметить, что при лечении АС, развившихся в течение первого месяца после трансплантации не рекомендуется использовать предварительную баллонную пластику в виду риска разрыва анастомоза [228].

Зачастую для полного разрешения стриктуры прибегают к многократным баллонным пластикам зоны поражения с периодичностью 1 раз в одну или несколько недель [53]. Количество требуемых баллонных пластик по данным литературы в среднем составляет 2-7 сессий [86; 183; 205; 272]. Однако повторение баллонной пластики необходимо лишь при неудовлетворительном результате предыдущей [188].

Изредка даже многочисленные баллонные пластики не приводят к полному разрешению стриктуры, и в 1,8% случаев наблюдается потеря трансплантата вследствие вторичного билиарного цирроза [53].

До сих пор нет единого стандарта по оптимальным срокам каркасного дренирования АС [186; 212]. Общая продолжительность билиарной интубации определяется динамикой клинико-лабораторных данных, клиническим течением и результатами периодических контрольных холангиограмм, и длится она обычно в течение нескольких месяцев. Перед удалением может выполняться манометрический перфузионный тест и/или 1-2х-недельное наблюдение после перевода наружно-внутреннего в наружное дренирование [1; 197]. Интересны данные М.А. Zimmerman с соавт., показавшие при анализе регистра A2ALL, что через 6 месяцев после выполнения успешных антеградных или ретроградных вмешательств по поводу АС только около 80% пациентов были избавлены от самой проблемы и различных каркасных дренажей или стентов [116]. Медиана времени избавления пациента от дренажей и/или стентов в указанном исследовании составила 2,3 месяца. По мере нахождения каркасного дренажа в желчных протоках требуется его периодическая замена, в т.ч. с возможным постепенным увеличением его размера. S. Misra с соавт. в своей работе предложили срок периодичности замены холангиостомических дренажей один раз в два месяца [218].

Среди модификаций описанной выше «классической» техники чрескожного лечения АС интересен метод трехэтапной баллонной пластики без последующего длительного каркасного дренирования, описанный E. Dhondt с соавт. [49]. Данная методика подразумевает баллонную пластику в зоне АС продолжительностью 20 минут 3 раза в течение одной недели (на 1-й, 3-й и 5-й день). После третьей пластики, при условии достижения оптимального холангиографического эффекта, дренаж полностью удаляется. Данный протокол чрескожного лечения билиарных стриктур имеет преимущество в плане комфорта пациента, так как после цикла лечения все чреспеченочные инструменты удаляются. Однако стоит отметить, что длительный клинический эффект одного цикла такого лечения был достигнут автором лишь в 54% случаев, в то время как в оставшихся случаях требовалась повторная пункция желчных протоков и новые циклы баллонной пластики [49].

Интересен и метод «двойного дренажа» при антеградном лечении АС, предложенный D.I. Gwon с соавт. [124]. Согласно данной методике через зону анастомотической стриктуры проходят два каркасных дренажа (14F и 8,5F), при этом малый дренаж в пункционном тракте проходит внутри большого и выходит из него перед зоной стриктуры, что обеспечивает широкий каркас в зоне поражения при сохранении пункционного тракта диаметром 14F.

## 1.9 Заключение

Подводя итоги обзору литературы можно сделать вывод, что сохранение относительно высокой частоты АС после ТПЖД, потенциально способных влиять на выживаемость трансплантатов и реципиентов, побуждают исследователей к поиску эффективных способов профилактики и лечения данного осложнения. Лечение анастомотических стриктур является длительным процессом, требующим частых вмешательств по смене дренажей и/или стентов и доставляющим существенные физические и эмоциональные страдания пациенту. Таким образом, выявление факторов риска, раннее и точное выявление АС и успешное их лечение, являются актуальной проблемой.

При этом даже на современном этапе развития направления трансплантации печени технические аспекты билиарной реконструкции, а также прочие факторы, влияющие на риск развития анастомотических стриктур в посттрансплантационном периоде, остаются значимой и обсуждаемой научной проблемой. Данные современной литературы о факторах риска развития АС после ТПДЖД противоречивы, особенно в плане оценки влияния ряда технических аспектов билиарной реконструкции. Как было указано выше, у многих пациентов АС протекают практически бессимптомно, а запоздалая их диагностика и лечение могут приводить к значимому нарушению функции и потере трансплантата. Исходя из этого, выделение реципиентов, находящихся в группе риска развития АС, с целью их прицельного мониторинга представляется актуальной задачей.

В литературе широко представлены работы, освещающие факторы, влияющие на технический успех эндоскопического метода лечения АС, однако аналогичные работы по чрескожному методу единичны. Практически отсутствуют исследования по оценке влияния различных технических аспектов билиарной реконструкции и лучевых

характеристик АС на технический успех их антеградного лечения. Противоречивы и данные по важной в практике центров трансплантологии теме влияния опыта центра/хирурга в билиарной реконструкции (так называемой «кривой обучения») на риск развития АС.

Исходя из этого, актуальным представляется аудит собственной программы трансплантации правой доли печени от живого родственного донора и методики чрескожного чреспеченочного (антеградного) метода лечения посттрансплантационных билиарных анастомотических стриктур.

В данной работе проанализирован собственный опыт билиарной реконструкции с классификацией, кодированием, иллюстрацией и оценкой её технических особенностей; определена частота развития АС и факторы риска их развития; оценен непосредственный технический успех антеградного метода лечения АС и факторы, влияющие на него.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика пациентов

С мая 2010 по июнь 2019 года в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России последовательно выполнено 256 родственных трансплантаций правой доли печени. Реципиентами стали 150 женщин и 106 мужчин в возрасте от 18 до 68 лет (медиана – 48 лет, [ИКР 34-52]). Нозологическая структура показаний к ОТП представлена на таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Показания к трансплантации печени

Показание к ТПДПЖД	Абс. (%)
Цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии	97 (37,9)
ЦП в исходе холестатических заболеваний	52 (20,3)
Нерезектабельное паразитарное поражение печени	26 (10,2)
ЦП неясной этиологии	24 (9,4)
Гепатоцеллюлярная карцинома	33 (12,9)
ЦП в исходе аутоиммунного гепатита	6 (2,3)
Алкогольный ЦП	5 (2,0)
Другое	13 (5,1)
Всего	256

В одном наблюдении ретроспективно не удалось восстановить данные об особенностях билиарной анатомии трансплантата и тип выполненной реконструкции, поэтому при анализе характеристик билиарной реконструкции при ТП рассматривались результаты 255 операций.

Для последующего анализа частоты и факторов риска развития АС из данной серии исключены наблюдения, соответствующие следующим критериям: утрата трансплантата или смерть реципиента в раннем посттрансплантационном периоде (n = 11), повторные трансплантации печени (n = 2), срок наблюдения после пересадки менее 10 месяцев (n = 31), отсутствие необходимых для анализа данных (n = 4). Таким образом, в анализ включена когорта из 207 реципиентов в возрасте от 19 до 68 лет (медиана – 43 года [34-52]), из которых 82 мужчины и 125 женщин (таблица 2.2). В указанной выборке цирроз печени был ведущим показанием к проведению трансплантаций и у 94 (45,4%) пациентов имел вирусную этиологию. Срок наблюдения

за реципиентами составил от 10 до 98 месяцев (медиана – 35 месяцев [18-59]). Минимальный срок наблюдения 10 месяцев наблюдался у 3 реципиентов; срок наблюдения более 1 года преодолели 190, более 2 лет – 134, более 3 лет – 102 и более 5 лет – 49 пациентов.

Таблица 2.2 – Распределение больных по полу и возрасту в выборке для анализа АС

<b>Возраст</b>	<b>18 - 49 лет</b>		<b>≥ 50 лет</b>	
Число пациентов, N (% от ТПЖД)	143 (69,1)		64 (30,9)	
<b>Распределение по полу</b>	<b>М</b>	<b>Ж</b>	<b>М</b>	<b>Ж</b>
Число пациентов, N (% от ТПЖД)	60 (29,0)	83 (40,1)	22 (10,6)	42 (20,3)

Медиана возраста доноров составила 31 год (от 18 до 59 лет [25-41]), 119 (57,5%) из них были мужчины. За исключением двух случаев, все доноры были идентичны или совместимы по группе крови с реципиентом.

Анализ технической успешности антеградного лечения АС и факторов, влияющих на него, проводился на выборке из 20 пациентов, которым в послеоперационном периоде по поводу АС были выполнены антеградные чрескожные вмешательства. Данные вмешательства осуществлялись в период с июля 2012 по сентябрь 2019 года. Основным показанием к ТП в группе пациентов с антеградным лечением АС являлся цирроз печени в исходе вирусного гепатита В или С (10 пациентов), холестатические заболевания, злокачественные новообразования, цирроз неизвестной этиологии (по 2 пациента), аутоиммунный, алкогольный, токсический гепатиты и болезнь Вильсона-Коновалова (по 1 пациенту). Возраст пациентов в данной группе составлял от 28 до 60 лет (медиана - 41 год [36,5-49,5]), с равным распределением по полу. Анастомотические стриктуры возникли через 0,5 – 45 месяцев (медиана – 5 месяцев [4,0-8,4]) после ТПДПЖД.

В группе пациентов антеградного лечения АС при билиарной реконструкции гепатикогепатикоанастомоз был сформирован в 16 случаях (80%) и гепатикоеюноанастомоз - в 4 случаях (20%). Множественность протоков в трансплантате, требующих реконструкции, отмечали у 11 пациентов (55%), при этом объединительная дуктопластика использовалась в трех случаях (15%). Интраоперационное наружное дренирование сформированного анастомоза использовалось в 7 случаях (35%). У 13 из 20 пациентов (65%) в

посттрансплантационном периоде отмечалось билиарное подтекание (тип В или С по ISGLS [55]), а у 5 (25%) – эпизод нарушения артериального кровоснабжения трансплантата (стеноз или окклюзия артерии, для лечения которых применялись эндоваскулярные методики).

## **2.2 Хирургическая техника билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора**

ТПДПЖД выполнялась по принятым в мире техническим стандартам выполнения данной операции [5; 28; 34; 131]. Хирурги, выполнявшие этап билиарной реконструкции при ТПДПЖД, имели обширный опыт билиарных реконструкций при прочих типах вмешательств (резекции опухолей печени и желчных протоков, хирургическое лечение доброкачественных стриктур желчных протоков, панкреатодуоденальная резекция и пр.), при этом и по мере осуществления программы ТПДПЖД активно продолжалась работа по направлению гепатопанкреатобилиарной хирургии. Из технических особенностей, связанных с желчными протоками, стоит дополнительно выделить следующие аспекты. При выделении желчных протоков и диссекции перибилиарных тканей трансплантата электрокоагуляция или энергетические инструменты не использовали, диссекцию выполняли максимально прецизионно. На донорском этапе пересечение желчных протоков осуществляли, отступая несколько миллиметров от остающихся функционирующих протоков донора, даже невзирая на то, что более дистальное отсечение может упростить будущую билиарную реконструкцию у реципиента (рисунок 2.1). Безопасность донора и минимизация рисков осложнений ставили в приоритет [29].

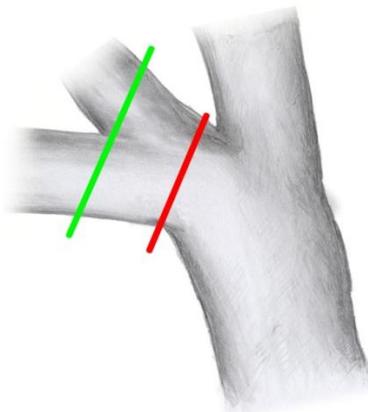


Рисунок 2.1 – Линия пересечения правого долевого протока у донора (зеленая линия – оптимально, красная линия – высокий риск для донора)

На этапе «back-table» использовали отмывание трансплантата раствором НТК (histidin triptophan ketoglutarate), на этом же этапе осуществляли гидро-тест с целью выявления невизуализируемых дефектов желчного дерева на уровне глиссоновой капсулы или по линии резекции трансплантата. Во время гепатэктомии, при планируемом формировании гепатикохоледохоанастомоза, диссекцию элементов гепатодуоденальной связки осуществляли с сохранением тканей вокруг холедоха и обязательным сохранением артерий на 3-х и 9-ти часах стенки протока. Также при этом оценивали характер кровоточивости по линии резекции холедоха, являющийся признаком его адекватного кровоснабжения. Билиарную реконструкцию у реципиента выполняли только после формирования всех сосудистых анастомозов и оценки адекватности кровотока данными интраоперационной УЗ-доплерографии. Тип и количество формируемых при билиарной реконструкции анастомозов определяли интраоперационно исходя из анатомических особенностей желчных протоков трансплантата, исходного заболевания реципиента, а также исходя из оценки состояния доступных протоков реципиента, в т.ч. адекватности их кровоснабжения. При множественности протоков, если их устья не имели общую площадку, но при этом они располагались рядом друг с другом, и их объединение можно было выполнить без натяжения, выполняли объединительную дуктопластику с целью уменьшения количества формируемых анастомозов. При оценке количества устьев желчных протоков в трансплантате ситуацию с наличием общей площадки нескольких желчных протоков оценивали следующим образом: если в пределах 1мм от зоны пересечения протока выявляли слияние более мелких протоков с наличием их общей медиальной стенки в просвете и отсутствием общей латеральной стенки, такую ситуацию расценивали как трансплантат с наличием двух или нескольких протоков, несмотря на то, что в результате формируется, как правило, один анастомоз (рисунок 2.2а). Необходимость такого разделения в ситуации, когда формируется один анастомоз вблизи слияния двух протоков обусловлена тем, что при наличии осложнений (стриктуры) в зоне билиарного анастомоза вовлекаются оба протока по типу «бифуркационного поражения», что влияет на выбор последующей тактики их лечения [208]. Наличие общей латеральной стенки по окружности (рисунок 2.2б) позволяло расценивать ситуацию, как трансплантат с одним протоком.

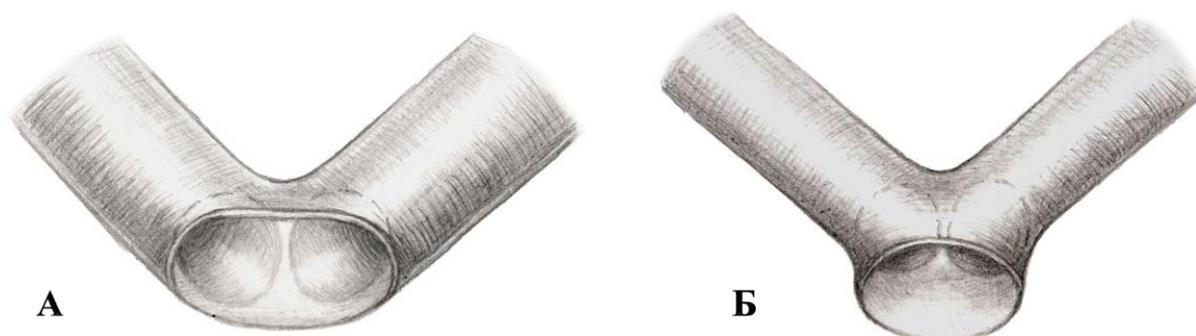


Рисунок 2.2 – А) два протока трансплантата с общей медиальной стенкой; Б) один короткий проток (наличие полноценной собственной, латеральной, стенки по всей окружности протока)

При наличии двух рядом расположенных устьев желчных протоков их объединительная дуктопластика выполнялась в том случае, если она была возможна без натяжения стенок протоков, и при этом расстояние между ними было меньше, чем диаметр меньшего из протоков (рисунок 2.3). Однако при наличии широкой глиссоновой капсулы в зоне трансекции протоков и достаточной их длины, в совокупности обеспечивающих повышенную мобильность протоков, объединительная дуктопластика может осуществляться без использования этого принципа, т.е. при существенно большем расстоянии между протоками.

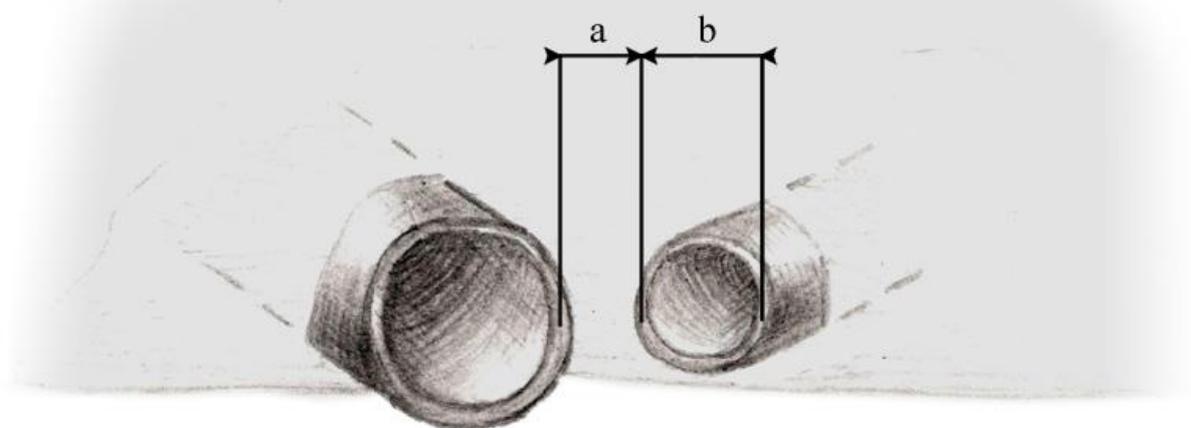


Рисунок 2.3 – Особенности объединительной дуктопластики: ОД обычно возможна, если расстояние между протоками [a] меньше, чем диаметр меньшего из протоков [b]

Анастомоз формировался в двух вариантах: непрерывным или узловым швом длительно рассасывающейся монопитью на основе полидиоксанона 6/0 или 7/0 (MonoPlus, В. Braun, Германия; PDS II, Ethicon, США) с использованием оптического увеличения. Выбор способа шва билиарного анастомоза диктовался структурой стенки желчного протока трансплантата, его диаметром, применением объединительной дуктопластики, локализацией протоков трансплантата на протяжении глиссоновой капсулы.

Дренирование билиарных анастомозов рутинно не применяли – дренаж был установлен в 92 случаях (36%), и в большинстве случаев это осуществлялось при формировании гепатикоеюноанастомоза.

### **2.3 Критерии диагностики анастомотических стриктур, билиарных подтеканий и ранней дисфункции трансплантата**

Диагноз АС устанавливали на основании клинико-лабораторных признаков механической желтухи с последующим подтверждением данными ультразвукового исследования (аппарат Sonosite MicroMaxx, Fujifilm, Токио, Япония), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (томограф Symphony 1,5T, Siemens, Эрланген, Германия) и прямой пункционной холангиографии (установка Innova 3100, GE Healthcare, Чикаго, США). Анастомотической стриктурой считали сужение, соответствующее описанным в литературе критериям: сужение просвета желчного протока на более 50% по диаметру или полная окклюзия просвета в зоне сформированного билиарного анастомоза или в пределах 5 мм от него [226; 247]. Во время прямой холангиографии степень сужения оценивали в приложении “Stenosis Analysis” (рабочая станция AW v.4.4, GE Healthcare, Чикаго, США). За референсное значение диаметра принимали диаметр протока проксимальнее анастомоза или, при его очевидной дилатации в связи с желчной гипертензией - диаметр протока дистальнее анастомоза при возможности его контрастирования. В связи с тем, что пациенты обращались в клинику уже с развитой картиной механической желтухи подтверждение диагноза АС при выполнении прямой холангиографии не вызывало сомнений.

Билиарные подтекания в раннем посттрансплантационном периоде диагностировались и классифицировались на основании критериев ISGLS [55], при этом

тип А был исключен из регрессионного анализа рисков развития АС. Ранняя дисфункция трансплантата определялась на основании критериев К.М. Olthoff [281].

#### 2.4 Волюметрическая оценка потенциального трансплантата

Оценка анатомических характеристики печени и волюметрия у доноров и реципиентов рутинно проводилась при мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (томограф Aquilion 64, Toshiba, Токио, Япония). Пересчет объема трансплантата в массу выполнялся с учетом данных К. Urata о том, что средняя плотность паренхимы печени составляет около 1 г/мл [88]. Предоперационная инструментальная оценка анатомических характеристик желчного дерева потенциального донора трансплантата проводилась при помощи МРХПГ, которая была выполнена у около 70% эффективных доноров правой доли печени.

Отношение массы графта к массе реципиента (GRWR, graft-to-recipient weight ratio) выражалось в процентах и рассчитывалось по формуле: *масса трансплантата (кг) / масса реципиента (кг) \* 100%*.

Отношение объема графта к стандартизованному расчетному объему печени (GV/TELV, graft volume to total estimated liver volume ratio) выражалось в процентах и рассчитывалось по формуле: *объем трансплантата (мл) / расчетный объем печени реципиента (мл) \* 100%*. Расчетный объем печени вычислялся по формуле J.-N. Vauthey с соавт. [85]:  $-794.41 + 1267.28 * \text{площадь поверхности тела}$ . Площадь поверхности тела, выражаемая в квадратных метрах, рассчитывалась по формуле R.D. Mosteller [202]:  $\text{рост (см)}^{0.5} * \text{масса тела (кг)}^{0.5} * 0,0167$ .

#### 2.5 Чрескожная чреспеченочная техника лечения анастомотических стриктур

Пациентам с выявленной АС в условиях рентгеноперационной под контролем УЗИ и флюороскопии выполняли пункцию желчных протоков иглой Чиба 22G (Cook Medical Inc, Блумингтон, США) и прямую холангиографию с применением неионных контрастных препаратов (Ультравист, Bayer Schering Pharma AG, Германия; Омнипак, GE Healthcare AS, Норвегия). Оценивали тип стриктуры по модифицированным для антеградного контрастирования классификациям [254]: E.S. Kim [221], Y.Y. Lee [229] и S. Yoshiya [238]. В ряде случаев у пациента имелся наружный желчный дренаж,

установленный ранее с целью билиарной декомпрессии. Попытку чрескожного лечения АС осуществляли вне зависимости от наличия или отсутствия предшествующего наружного дренирования желчных протоков. Наружный дренаж или иглу Чива по обменному проводнику заменяли на стандартный интродьюсер для эндоваскулярных процедур диаметром 6F или 7F (Terumo, Токио, Япония). Реканализацию осуществляли путем подведения к зоне стриктуры диагностического или гайд-катетера с попыткой преодолеть зону поражения различными гидрофильными 0,035", 0,018" и 0,014" проводниками с различной конфигурацией кончика (Abbott Vascular, Эбботт-Парк, США; Cordis, Санта Клара, США; Cook Medical Inc, Блумингтон, США; Terumo, Токио, Япония). Если преодолеть стриктуру не удавалось, в желчных протоках трансплантата оставляли наружный дренаж, и следующую попытку реканализации стриктуры осуществляли через 10-14 дней. В случае преодоления стриктуры проводником и подтверждения его нахождения дистальнее зоны поражения в просвете холедоха или кишки осуществляли контрастирование дистальнее зоны АС с целью определения диаметров анастомозируемых протоков и подбора диаметра инструментов. Далее осуществляли пластику стриктуры комплаенсным или полукомплаенсным баллоном (Abbott Vascular, Эбботт-Парк, США; Cordis, Санта Клара, США) с размером, соответствующим меньшему из диаметров анастомозируемых протоков (при ГГ обычно это диаметр протока трансплантата) или диаметру протока трансплантата (при ГЕ), на давлении, достаточном для полного расправления баллона, но не превышая 13-15 атм. Баллон удерживали раздутым в течение 3-5 минут. Дополнительно, для оценки адекватности расправления стриктуры, осуществляли следующий прием: баллон сдували не полностью, а до давления 4-6 атм. и по проводнику сдвигали вперед и назад через зону стриктуры. При этом оценивали насколько свободно полураздутый баллон проходит через зону предшествовавшей стриктуры, а также четко визуализировали так называемую «талию» на баллоне в случае наличия остаточного сужения (рисунок 2.4). Далее осуществляли наружно-внутреннее дренирование через зону стриктуры дренажным катетером 8.5Fr, 9Fr или 10Fr (Merit Medical, Саут-Джордан, США; Cook Medical Inc, Блумингтон, США).

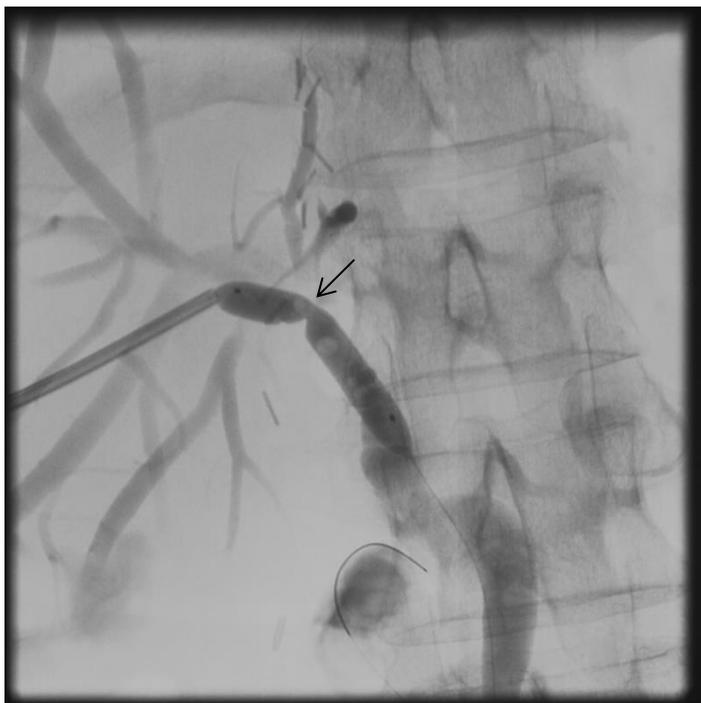


Рисунок 2.4 – «Талия» (перетяжка) на расправленном баллоне во время баллонной пластики зоны стриктуры гепатикохоledoхоанастомоза, свидетельствующая о неполном расправлении стриктуры (перетяжка указана стрелкой)

Вмешательство при раздельном блоке правых переднего и заднего желчных протоков трансплантата осуществляли по аналогичной методике, однако, с необходимостью раздельной пункции данных протоков и последовательного преодоления инструментами зоны поражения сначала из одного, а затем из второго доступа. При этом в таком случае баллонная пластика стриктуры может осуществляться не только последовательно из обоих доступов, но и одновременно, по аналогии с так называемой «kissing-дилатацией» при бифуркационном поражении коронарных артерий [100] (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – «Kissing-дилатация» зоны стриктуры при раздельном блоке передних и задних протоков трансплантата печени

В случае ригидности стриктуры с остаточным после баллонной пластики стенозом более 50% по диаметру осуществляли повторные сессии пластики с интервалом в 2-4 недели. Замену дренажа с увеличением его размера осуществляли в течение ближайшего месяца. Такое каркасное дренирование поддерживали в течение 4-6 месяцев с плановой заменой дренажа и возможным увеличением его диаметра один раз в 2-3 месяца. Решение вопроса об удалении дренажа осуществляли на основании сочетания клинико-лабораторных и холангиографических данных; манометрический тест не проводили. Перед окончательным удалением дренажа осуществляли его «экстернализацию», то есть выведение дистального конца дренажа из позиции дистальнее зоны АС в просвет желчных протоков трансплантата, при этом дренаж оставляли перекрытым. Наблюдение за клинико-лабораторными данными пациента осуществляли в течение 7-10 дней, после чего, в случае отсутствия каких-либо признаков механической желтухи, дренаж извлекали. В случае возникновения признаков механической желтухи «экстернализованный» дренаж позволял сохранить и

осуществить доступ к желчной системе трансплантата с целью продолжения лечения АС, однако в практике описываемых в работе случаев такой ситуации не встретилось.

Ни в одном случае не осуществляли установку металлического или пластикового стента в желчные протоки.

Технический успех расценивали как достаточное для восстановления антеградного тока желчи расширение зоны стриктуры с возможностью осуществления каркасного наружно-внутреннего дренирования с остаточным сужением не более 50% по диаметру. Неуспехом процедуры являлась невозможность преодолеть стриктуру инструментами или остаточное сужение более 50% по диаметру.

## 2.6 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением языка программирования R (v.3.6.2 и v.4.0.0) в среде RStudio 1.2.5019 (RStudio Inc.). Количественные показатели описывались медианой, интерквартильным размахом (ИКР) (в квадратных скобках []) и максимальным и минимальным значениями. Качественные данные указывались в виде абсолютных значений и процентных долей. При сравнении количественных показателей двух независимых групп использовался расчет U-критерия Манна-Уитни и сравнение его с критическим значением. Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона, в т.ч. с поправкой Йейтса при анализе произвольных таблиц сопряженности. При корреляционном анализе использовался расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Для построения моделей однофакторной регрессии отбирались предикторы, показавшие значение p при исходном сравнении групп  $<0,2$  [260].

Анализ влияния предикторов на развитие АС выполнялся путем построения регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса. При этом отбор предикторов для многофакторной модели осуществлялся методом «случайного леса» после исключения из пула предикторов с пропущенными данными и одного из предикторов с сильной статистически значимой корреляционной связью в каждой паре. Проверка итоговой модели Кокса осуществлялась следующим образом: мультиколлинеарность предикторов оценивалась на основе фактора инфляции дисперсии, выявление потенциально чрезмерно влияющих на параметры модели наблюдений проводилось на основе анализа графиков остатков «dfbeta», оценка линейности влияния предикторов

оценивалась на основе анализа графика остатков «martingale», оценка пропорциональности рисков выполнялась посредством анализа графика остатков «scaled Schoenfeld» и посредством теста Grambsch-Therneau [150]. При нарушении пропорциональности рисков для какого-либо предиктора выполнялось построение аддитивно-мультипликативных моделей Кокса-Аалена для оценки влияния эффекта времени на модель [149].

Анализ влияния предикторов на техническую успешность чрескожного чреспеченочного лечения АС выполнялся путем построения моделей бинарной логистической регрессии, при этом значимость факторов проверялась тестом Вальда. После исключения мультиколлинеарных предикторов и предикторов с пропущенными данными переменные для включения в многофакторную регрессионную модель отбирались алгоритмом экстремального градиентного бустинга. Учитывая исходную задачу получения описательной модели с целью упрощения её клинической интерпретации использовался метод дихотомизации количественного предиктора. Поиск оптимальной точки отсечения осуществлялся при анализе ROC-кривой исходя из наибольшего значения индекса Юдена.

Альфа-уровень в исследовании был принят равным общепринятой в медицине величине 0,05.

### ГЛАВА 3

## ВАРИАНТЫ ЖЕЛЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### 3.1 Варианты билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора

При характеристике билиарной реконструкции в первую очередь было отмечено количество желчных протоков в трансплантате, требующих реконструкции. Единственный проток в трансплантате наблюдался в 83 случаях (32,5%), два протока – в 132 случаях (51,8%), три протока – в 31 случае (12,2%), четыре протока в 8 случаях (3,1%) и пять протоков – в одном случае (0,4%).

При наличии нескольких протоков в трансплантате в 31 случае (12,2% от всех выполненных операций) использовалась объединительная дуктопластика. При этом в группе реконструкций с наличием двух протоков и в группе с наличием трех и более протоков дуктопластика использовалась с равной частотой – в 18% случаев.

Исходя из варианта используемой для билиарной реконструкции структуры реципиента выделялись гепатикогепатикоанастомозы (ГГ), гепатикоэнтероанастомозы (ГЕ) и комбинированные анастомозы. Первый тип использовался чаще всего – в 157 случаях (61,6%), второй тип – в 91 случае (35,7%) и третий тип – лишь в 7 случаях (2,7%). При этом в группе реконструкций с наличием одного протока в трансплантате ГГ использовался в 2,6 раза чаще, чем ГЕ (72,3% и 27,7% соответственно от всех операций в группе), в группе с наличием двух протоков в трансплантате ГГ использовался в 1,8 раз чаще, чем ГЕ (62,9% и 34,1% соответственно от всех операций в группе), а в группе с наличием трех и более протоков в трансплантате ГГ использовался уже реже, чем ГЕ (35% и 57,5% соответственно от всех операций в группе).

В группе ГГ выделяли случаи использования так называемых протоков высокого порядка реципиента (пузырного, правого или левого долевого желчных протоков). Протоки данного типа использовались при реконструкции в 43 случаях (27,4% от всех случаев ГГ, 16,9% от всех выполненных трансплантаций). В подавляющем большинстве случаев протоки высокого порядка использовались при множественном характере

протоков трансплантата: в 24,2% случаев при наличии двух протоков, в 22,5% случаев при наличии трех и более протоков и лишь в 2,4% случаев при наличии одного протока.

В двух случаях ГГ формировался по типу конец-в-бок (менее 1% всех билиарных реконструкций), при этом оба раза использовался холедох реципиента.

При классификации типов билиарной реконструкции при ТПДПЖД были выделены три основные группы билиарной реконструкции: 1 – гепатикоеюноанастомозы с отключенной по Ру петлей кишки, 2 - анастомозы по типу проток-в-проток и 3 – сочетание первых двух типов (комбинированный вариант). Внутри данных групп соблюдалось подразделение на подгруппы по количеству используемых для формирования анастомозов протоков. Основные характеристики типов сформированных анастомозов представлены в таблице 3.1, а характеристики билиарных осложнений в зависимости от типа реконструкции представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.1 – Технические особенности билиарной реконструкции в зависимости от варианта желчеотведения

	ГГ, n=157 (61,6%)	ГЕ, n=91 (35,7%)	Комб., n=7 (2,7%)
Кол-во желчных протоков трансплантата: N (доля от операций в группе / доля от всех операций)			
• Один	60 (38,2% / 23,5%)	23 (25,3% / 9,0%)	-
• Два	83 (52,9% / 32,5%)	45 (49,5% / 17,6%)	4 (57,1% / 1,6%)
• Три и более	14 (8,9% / 5,5%)	23 (25,3% / 9,0%)	3 (42,9% / 1,2%)
Объединение протоков N (доля от операций в группе / доля от всех операций)	21 (13,4% / 8,2%)	10 (10,9% / 3,9%)	0 (0%)
Использование протоков высокого порядка реципиента N (доля от операций в группе / доля от всех операций)	43 (27,4% / 16,9%)	-	0 (0%)
Анастомоз «конец в бок» N (доля от операций в группе / доля от всех операций)	2 (1,3% / 0,8%)	-	0 (0%)
Временное наружное дренирование N (доля от операций в группе / доля от всех операций)	24 (15,3% / 9,4%)	64 (70,3% / 25,1%)	4 (57,1% / 1,6%)
Примечания ГГ – Гепатикогепатикоанастомоз ГЕ – Гепатикоеюноанастомоз Комб. - Комбинированный вариант анастомоза			

Таблица 3.2 – Частота билиарных подтеканий и анастомотических стриктур при различных вариантах билиарных реконструкций

Тип анастомоза	N	БП				АС			
		n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	% <sup>3</sup>	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	% <sup>3</sup>
<b>Гепатикогепатикоанастомоз</b>	<b>157</b>	<b>51</b>	<b>32,5</b>	<b>63,8</b>	<b>20,0</b>	<b>18</b>	<b>11,5</b>	<b>78,3</b>	<b>7,1</b>
Один проток в трансплантате	60	12	20,0	15,0	4,7	6	10,0	26,1	2,4
Два протока	83	33	39,8	41,3	12,9	9	10,8	39,1	3,5
Три и более протока	14	6	42,9	7,5	2,4	3	21,4	13,0	1,2
<b>Гепатикоэнтероанастомоз</b>	<b>91</b>	<b>25</b>	<b>27,5</b>	<b>31,3</b>	<b>9,8</b>	<b>4</b>	<b>4,4</b>	<b>17,4</b>	<b>1,6</b>
Один проток в трансплантате	23	8	34,8	10,0	3,1	2	8,7	8,7	0,8
Два протока	45	13	28,9	16,3	5,1	2	4,4	8,7	0,8
Три и более протока	23	4	17,4	5,0	1,6	0	0	0	0
<b>Комбинированный вариант анастомоза</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>57,1</b>	<b>5,0</b>	<b>1,6</b>	<b>1</b>	<b>14,3</b>	<b>4,3</b>	<b>0,4</b>
<b>Всего</b>	<b>255</b>	<b>80</b>	<b>31,4</b>	<b>100</b>	<b>31,4</b>	<b>23</b>	<b>9,0</b>	<b>100</b>	<b>9,0</b>
<p>Примечания  %<sup>1</sup> – частота при данном варианте реконструкции (или общая частота осложнения для графы всего)  %<sup>2</sup> – доля в структуре осложнения  %<sup>3</sup> – доля осложнения среди всех операций  БП – билиарные подтекания (здесь и далее типов А+В+С по ISGLS)  АС – билиарные анастомотические стриктуры</p>									

Билиарные подтекания (типов А+В+С по ISGLS) осложнили 32,5% ТПДПЖД с формированием ГГ, 27,5% – с формированием ГЕ и более половины всех случаев формирования комбинированного анастомоза (57,1%). Анастомотические стриктуры значимо чаще были отмечены после формирования ГГ, нежели ГЕ (11,5% и 4,4%), а также АС была отмечена у одного реципиента после формирования комбинированного варианта анастомоза, что составило 14,3%. Таким образом, и БП и АС преимущественно осложняли трансплантации с формированием гепатикогепатикоанастомозов (доля в структуре осложнения 63,8% и 78,3% соответственно).

### 3.2 Классификация и система кодирования билиарной реконструкции при трансплантации правой доли печени от живого донора

Учитывая значительное количество вариантов билиарной реконструкции в собственной практике ТПДПЖД (37 вариантов) была разработана методика её кодирования, которая в итоге формирует универсальную классификацию вариантов билиарной реконструкции при трансплантации печени.

Согласно данной методике в первую очередь указывается число устьев желчных протоков трансплантата (рисунок 3.1). Справа от общего числа протоков трансплантата следует один или несколько «блоков», каждый из которых обозначает один из сформированных анастомозов. Каждый анастомоз однозначно описывается буквенным кодом, центральное место в котором занимает знак дефиса «-». Слева от него указывают структуры трансплантата, справа — анатомические образования реципиента. Со стороны трансплантата в анастомозе участвуют один или несколько протоков, они обозначаются соответствующим числом букв «D» (от англ. «Duct»). Среди всех вариантов реконструкций наиболее часто формируются анастомозы с петлей кишки или общим желчным протоком. Обозначаются они соответственно: «J» (от «Jejunum») - петля тонкой кишки, D (от «Duct») - холедох реципиента. Для обозначения основных ветвей желчного дерева реципиента используются следующие обозначения: «Cys» (от «Cystic duct») - пузырный проток, «LD» (от «Left lobe Duct») - левый долевым протоком, «RD» (от «Right lobe Duct») - правый долевым протоком, «ARD» (от «Accessory Right lobe Duct») - добавочный правый долевым протоком.



Рисунок 3.1 – Пример схемы кодирования билиарной реконструкции при наличии четырех протоков в трансплантате. Анастомоз 1: два протока трансплантата имели общую стенку, был сформирован единственный анастомоз между общим устьем протоков графта и правым долевым протоком реципиента, анастомоз 2: выполнена объединительная дуктопластика двух протоков и анастомозирование сформированной площадки с петлей кишки

Например, запись «1 D-J» несет информацию о том, что у трансплантата был один проток («1» вначале) и, соответственно, сформирован один анастомоз («D-J»

обозначение анастомоза «проток-в-кишку»). Запись «2 D-J, D-J», в свою очередь, означает, что у трансплантата было 2 устья желчных протоков, каждое из которых было анастомозировано с петлей кишки и таким образом сформировано два одинаковых соустья (каждое записывается «D-J»). Запись «2 D-LD, D-RD» означает, что у трансплантата было 2 протока, и в ходе реконструкции один из которых был анастомозирован с устьем левого долевого протока реципиента, а второй — с устьем правого долевого. Вариант «2 D-D, D-Cys» описывает вариант реконструкции, где один из двух протоков трансплантата анастомозирован с холедохом, а второй — с пузырьным протоком реципиента.

Несколько подробнее стоит остановиться на описании протоков трансплантата. Выше приводились примеры кодирования, когда в каждом анастомозе участвовал только один проток трансплантата, однако в практике часто встречаются ситуации, когда протоки трансплантата расположены в непосредственной близости друг от друга и используются для формирования общего соустья (объединительная дуктопластика). Если два устья желчных протоков трансплантата имеют общую стенку, то их обозначения берутся в круглые скобки. В записи это позволяет достичь интуитивно понятного графического эффекта. Например, «2 (DD)-D» обозначает, что два протока трансплантата имели общую стенку, был сформирован единственный анастомоз между общим устьем протоков графта и холедохом реципиента. Другой пример: «4 (DD)-LD, (DD)-RD» - число вначале указывает на четыре устья желчных протоков трансплантата, а из описания анастомозов следует, что протоки графта формировали две естественные общие площадки, каждая из которых была вшита в правый и левый долевого проток реципиента, и таким образом сформировано только два анастомоза.

В ситуации, когда использовалась ОД, то есть протоки, изначально не имевшие общей стенки, были объединены в общее устье, перед обозначением протоков ставится строчная «с» (от «conjunction»), например «2 сDD-J». Возможны более сложные ситуации, когда выполнялась пластика с целью объединить устья двух протоков с общей стенкой и третьего протока, открывающегося отдельно, например «3 с(DD)D-D».

В собственной практике встречались редкие ситуации, когда выполнялись реконструкции с использованием желчных протоков реципиента по принципу «конец-в-бок». Для обозначения таких вариантов используется строчная буква «s» перед обозначением той структуры, с боковой поверхностью которой выполнен анастомоз.

Например, «3 D-Cys, D-RD, D-sD» означает, что один из трех анастомозов был сформирован с боковой стенкой холедоха.

Можно рекомендовать расставлять блоки описаний анастомозов в порядке, соответствующем топографии сформированных соустьев слева направо: первым указывать более левый (с позиции пациента), медиальный, ближе всего расположенный к нижней полой вене, последним — наиболее правый, вентральный, латеральный анастомоз.

Иллюстрации основных типов гепатикогепатикоанастомозов, классифицированных и закодированных по указанным выше принципам, представлены на рисунках 3.2 и 3.3, гепатикоеюноанастомозов – на рисунке 3.4, а комбинированных вариантов – на рисунке 3.5.

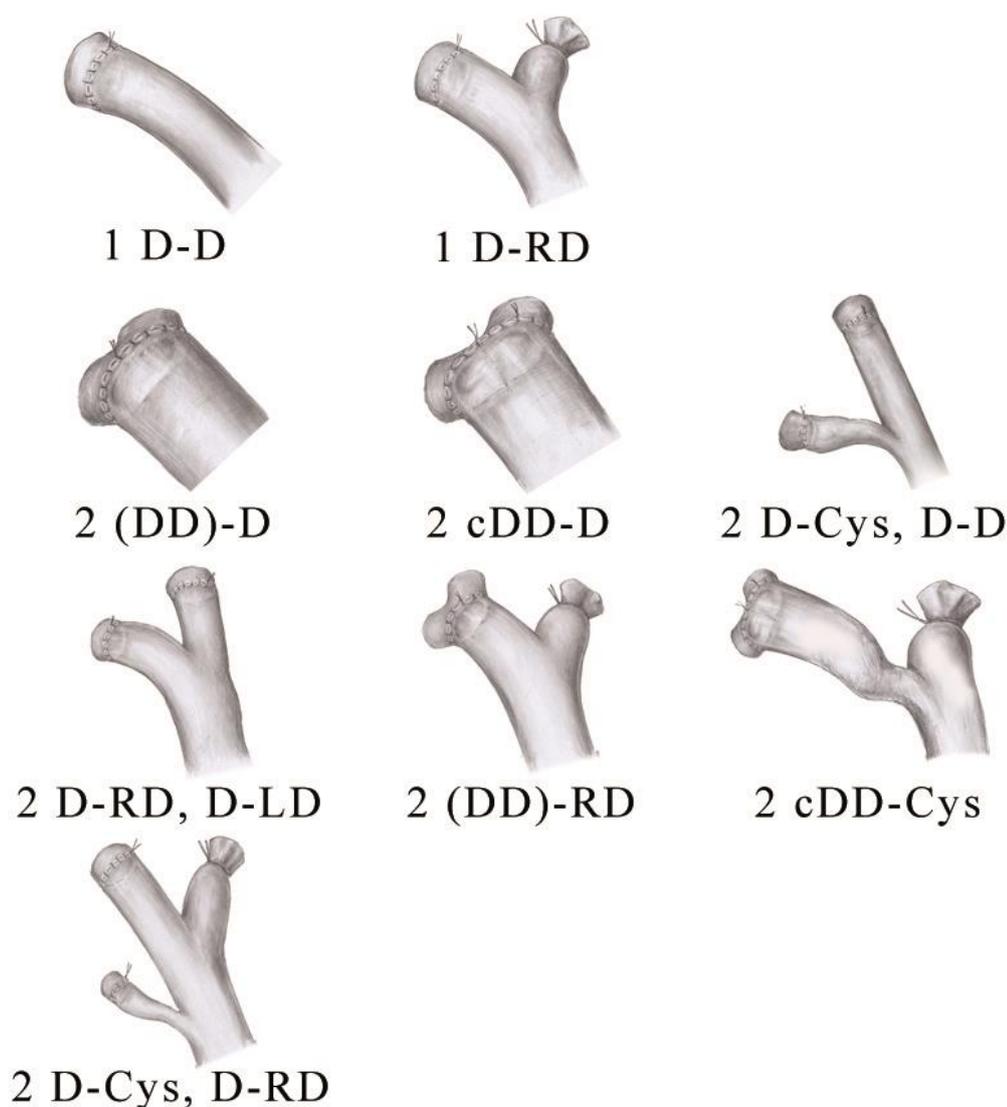
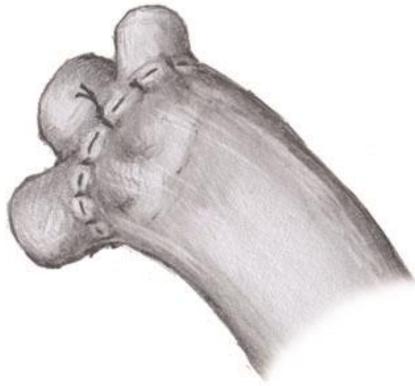


Рисунок 3.2 – Основные типы гепатикогепатикоанастомозов при наличии 1 или 2 протоков в трансплантате



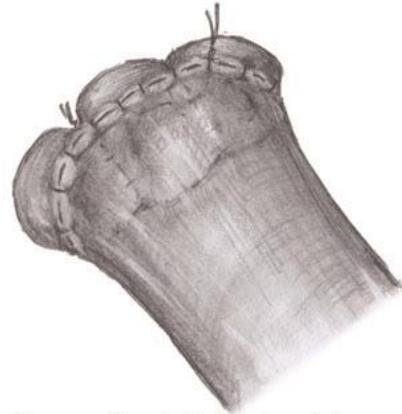
3 (DDD)-D



3 D-Cys, D-RD, D-sD



3 D-D, (DD)-Cys



3 c(DD)D-D



4 D-Cys, (DDD)-D



4 cDD-RD, cDD-LD

Рисунок 3.3 – Основные типы гепатикогепатикоанастомозов при наличии 3 и более протоков в трансплантате

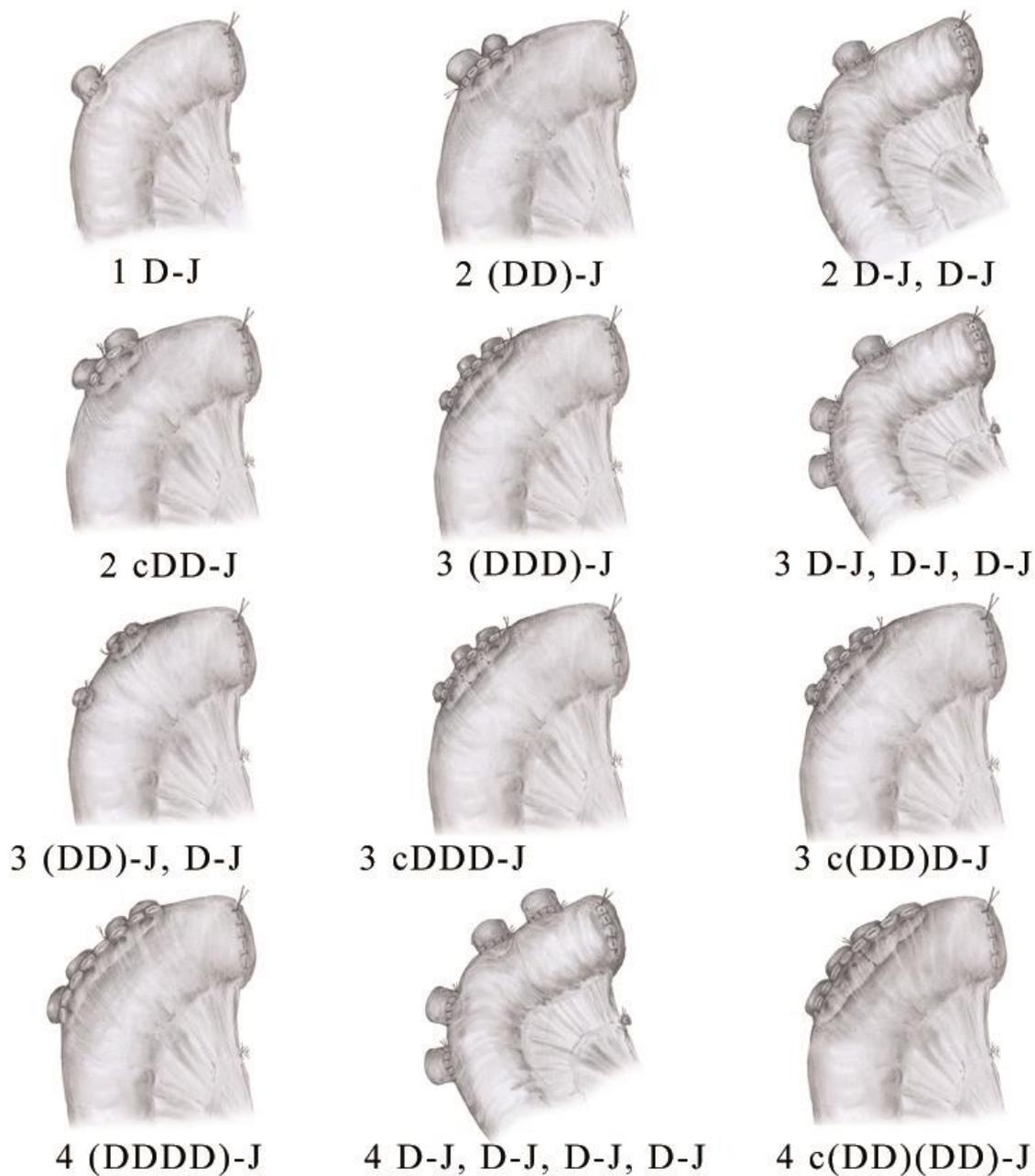
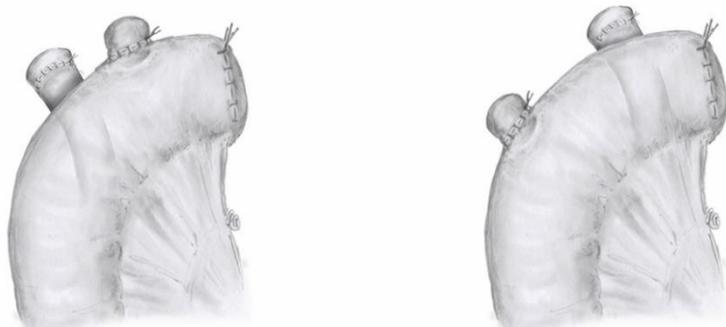
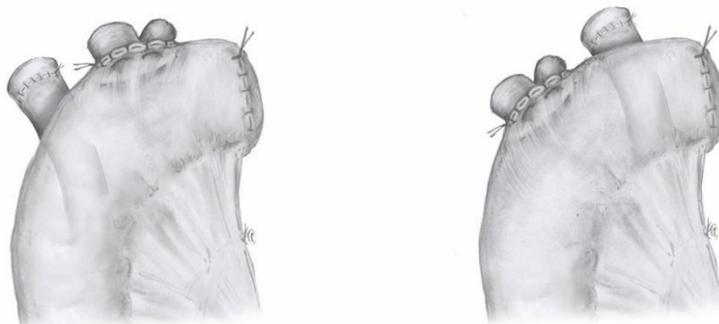


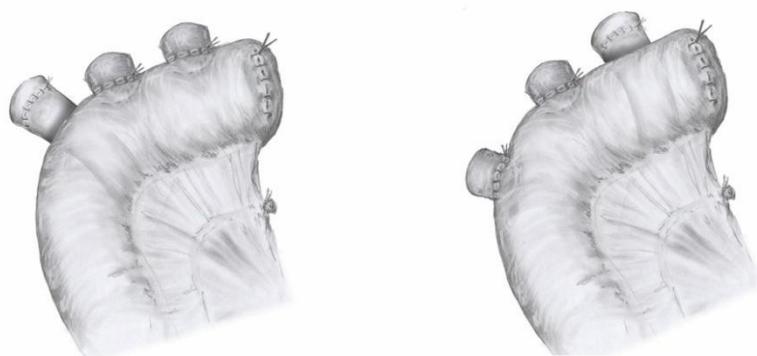
Рисунок 3.4 – Основные типы гепатикојеюноанастомозов



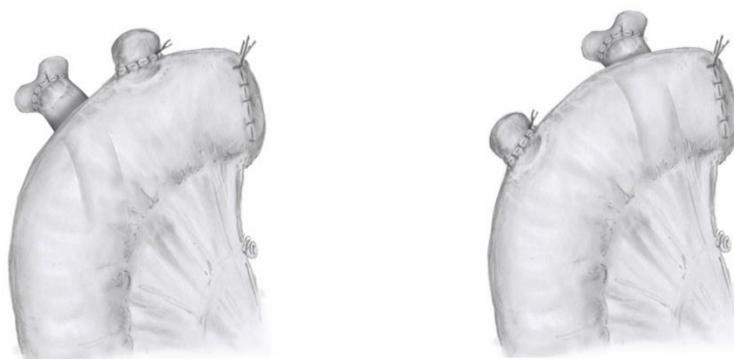
2 D-D, D-J



3 D-D, (DD)-J



3 D-D, D-J, D-J



3 (DD)-D, D-J

Рисунок 3.5 – Основные типы комбинированных анастомозов

### 3.3 Ранние и поздние билиарные осложнения при различных типах билиарных реконструкций при трансплантации правой доли печени от живого донора

Все типы билиарных реконструкций, встреченные в собственной практике, а также частота билиарных осложнений при каждом типе реконструкции (при исходном сравнении групп без использования критериев исключения) представлены в таблицах 3.3, 3.4 и 3.5.

Таблица 3.3 – Частота развития билиарных осложнений в зависимости от типа сформированного гепатикогепатикоанастомоза

Вариант желчеотведения	Тип билиарной реконструкции	N	% от операций при данном варианте желчеотведения	% от всех операций	Осложнения	
					БП, n (% <sup>1</sup> )	АС, n (% <sup>1</sup> )
Гепатико-гепатико (n = 157, 61,6% от операций) всех	<b>Один проток в трансплантате</b>				<b>12</b>	<b>6</b>
	1 D-D	58	36,9	22,7	12 (20,7)	6 (10,3)
	1 D-RD	2	1,3	0,8	-	-
	<b>Два протока в трансплантате</b>				<b>33</b>	<b>9</b>
	2 (DD)-D	33	21,0	12,9	15 (45,5)	2 (6,1)
	2 cDD-D	18	11,5	7,1	6 (33,3)	2 (11,1)
	2 D-Cys, D-D	15	9,6	5,9	5 (33,3)	2 (13,3)
	2 D-RD, D-LD	10	6,4	3,9	4 (40,0)	1 (10,0)
	2 (DD)-RD	4	2,5	1,6	1 (25,0)	1 (25,0)
	2 cDD-Cys	1	0,6	0,4	1 (100)	1 (100)
	2 D-Cys, D-RD	1	0,6	0,4	1 (100)	-
	2 D-D, D-ARD	1	0,6	0,4	-	-
	<b>Три протока в трансплантате</b>				<b>4</b>	<b>2</b>
	3 (DDD)-D	3	1,9	1,2	2 (66,7)	-
	3 D-Cys, D-RD, D-LD	3	1,9	1,2	-	-
	3 D-Cys, D-RD, D-sD	1	0,6	0,4	1 (100)	1 (100)
	3 D-D, (DD)-Cys	1	0,6	0,4	-	-
	3 c(DD)D-D	1	0,6	0,4	1 (100)	1 (100)
	<b>Четыре протока в трансплантате</b>				<b>1</b>	<b>-</b>
	4 D-Cys, (DDD)-D	1	0,6	0,4	-	-
4 cDD-RD, cDD-LD	1	0,6	0,4	1 (100)	-	
4 (DDDD)-D	1	0,6	0,4	-	-	
4 (DD)-LD, (DD)-RD	1	0,6	0,4	-	-	

## Продолжение таблицы 3.3

Вариант желчеотведения	Тип билиарной реконструкции	N	% от операций при данном варианте желчеотведения	% от всех операций	Осложнения	
					БП, n (% <sup>1</sup> )	АС, n (% <sup>1</sup> )
<b>Пять протоков в трансплантате</b>					<b>1</b>	<b>1</b>
	5 (DD)-Cys, D-sD, (DD)-D	1	0,6	0,4	1 (100)	1 (100)
<p>Примечания</p> <p>БП – билиарные подтекания</p> <p>АС – билиарные анастомотические стриктуры</p> <p>%<sup>1</sup> – частота осложнения при данном варианте реконструкции</p>						

Таблица 3.4 – Частота развития билиарных осложнений в зависимости от типа сформированного гепатикоэнтероанастомоза

Вариант желчеотведения	Тип билиарной реконструкции	N	% от операций при данном варианте желчеотведения	% от всех операций	Осложнения	
					БП, n (% <sup>1</sup> )	АС, n (% <sup>1</sup> )
Гепатико-энтеро (n=91, 35,7% от всех операций)	<b>Один проток в трансплантате</b>				<b>8</b>	<b>2</b>
	1 D-J	23	25,3	9,0	8 (34,8)	2 (8,7)
	<b>Два протока в трансплантате</b>				<b>13</b>	<b>2</b>
	2 (DD)-J	26	28,6	10,2	8 (30,8)	2 (7,7)
	2 D-J, D-J	14	15,4	5,5	5 (35,7)	-
	2 cDD-J	5	5,5	2,0	-	-
	<b>Три протока в трансплантате</b>				<b>3</b>	<b>-</b>
	3 (DDD)-J	11	12,1	4,3	2 (18,2)	-
	3 D-J, D-J, D-J	2	2,2	0,8	-	-
	3 (DD)-J, D-J	2	2,2	0,8	1 (50,0)	-
	3 cDDD-J	2	2,2	0,8	-	-
	3 c(DD)D-J	1	1,1	0,4	-	-
	3 cD(DD)-J	1	1,1	0,4	-	-
	<b>Четыре протока в трансплантате</b>				<b>1</b>	<b>-</b>
	4 (DDDD)-J	2	2,2	0,8	1 (50,0)	-
4 D-J, D-J, D-J, D-J	1	1,1	0,4	-	-	
4 c(DD)(DD)-J	1	1,1	0,4	-	-	
<p>Примечания</p> <p>БП – билиарные подтекания</p> <p>АС – билиарные анастомотические стриктуры</p> <p>%<sup>1</sup> – частота осложнения при данном варианте реконструкции</p>						

Таблица 3.5 – Частота развития билиарных осложнений в зависимости от типа сформированного комбинированного анастомоза

Вариант желчеотведения	Тип билиарной реконструкции	N	% от всех операций	Осложнения	
				БП, n (% <sup>1</sup> )	АС, n (% <sup>1</sup> )
<b>Комбинированный</b> (n = 7, 2,7% от всех операций)	<b>Два протока в трансплантате</b>			<b>3</b>	<b>-</b>
	2 D-D, D-J	4	1,6	3 (75,0)	-
	<b>Три протока в трансплантате</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
	3 D-D, (DD)-J	1	0,4	-	-
	3 D-D, D-J, D-J	1	0,4	-	-
	3 (DD)-D, D-J	1	0,4	1 (100)	1 (100)
<p>Примечания            БП – билиарные подтекания            АС – билиарные анастомотические стриктуры            %<sup>1</sup> – частота осложнения при данном варианте реконструкции</p>					

Исходя из частоты формирования конкретного типа билиарного анастомоза при ТПДПЖД выделены пять наиболее «популярных» варианта в порядке убывания: 1 D-D (22,7% от всех выполненных ТПДПЖД), 2 (DD)-D (12,9%), 2 (DD)-J (10,2%), 1 D-J (9,0%) и 2 сDD-D (7,1%).

Наиболее часто используемым билиарным анастомозом являлся вариант «1 D-D», сформированный при 22,7% ТПДПЖД. Данный вариант анастомоза осложнился билиарными подтеканиями (типа А, В и С по ISGLS) и анастомотическими стриктурами в 20,7% и 10,3% случаев соответственно. Вторым по частоте использования вариантом являлся «2 (DD)-D», примененный при 12,9% трансплантациях и осложнившийся БП и АС в 45,5% и 6,1% случаев. Сравнивая два данных варианта реконструкции, стоит отметить, что вариант «2 (DD)-D» чаще осложнялся БП ( $p=0,02$ ) с отсутствием различий в частоте АС ( $p=0,7$ ).

Также достаточно часто формировали два варианта ГЕ: «2 (DD)-J» и «1 D-J» в 10,2% и 9,0% случаев соответственно. Частота БП при данных двух вариантах реконструкции, составившая 30,8% и 34,8%, а также АС, составившая 7,7% и 8,7% соответственно, сопоставима ( $p=0,5$  и  $p=0,7$ ).

На пятом месте по частоте встречаемости по результатам исследования являлся вариант реконструкции «2 сDD-D», сформированный при 7,1% ТПДПЖД и осложнившийся БП и АС в 33,3% и 11,1% случаев соответственно.

Варианты билиарной реконструкции «2 (DD)-D» и «2 сDD-D», когда при наличии двух протоков в трансплантате формируется единый анастомоз с холедохом реципиента (в первом случае при наличии исходной общей площадки, во втором случае после выполнения объединительной дуктопластики), не различались между собой по частоте развития БП (45,5% и 33,3% соответственно,  $p=0,6$ ) и АС (6,1% и 11,1% соответственно,  $p=0,6$ ).

Выполнено сравнение частоты развития билиарных осложнений при соответствующих друг другу ГГ и ГЕ среди наиболее часто используемых: при реконструкциях типа «1 D-D» и «1 D-J» статистически значимой разницы в частоте развития БП (20,7% и 34,8% соответственно,  $p=0,25$ ) и АС (10,3% и 8,7% соответственно,  $p=0,85$ ) не выявлено. Также статистически значимой разницы в частоте рассматриваемых осложнений не выявлено и при сравнении реконструкциях типа «2 (DD)-D» и «2 (DD)-J» (БП 45,5% и 30,8% соответственно,  $p=0,3$ ; АС 6,1% и 7,7% соответственно,  $p=0,8$ ).

В целом, билиарные подтекания типов А+В+С и «значимых» типов В+С по ISGLS осложнили 31,4% и 28,2% ТПДПЖД соответственно, а анастомотические стриктуры были отмечены у 9% реципиентов, при этом 5,9% операций осложнились сочетанием обоих описываемых осложнений (15/23 (65%) стриктур возникли после эпизода подтекания).

В структуре БП доминировали те, которые возникли после комбинированного варианта реконструкции желчных протоков (у 4/7 (57,1%) пациентов), в то время как после формирования гепатикогепатикоанастомоза подтекания были отмечены в 51/157 случаев (32,5%) и в 25/91 случаев (27,5%) после формирования гепатикоеюноанастомоза; статистически значимой разницы не выявлено ( $p=0,24$ ).

Анастомотические билиарные стриктуры осложнили 9% трансплантаций и наблюдались в 18/157 (11,5%), в 4/91 (4,5%) и в 1/7 (14,5%) случаев после формирования ГГ, ГЕ и комбинированных анастомозов соответственно ( $p=0,15$ ). При сравнении числа АС в группах ГГ и ГЕ отмечена тенденция к большей их частоте в группе ГГ (11,5% и 4,5% соответственно,  $p=0,06$ ). Частота АС статистически значимо не различалась в группах использования или не использования протоков высокого порядка (16,3% и 7,6% соответственно,  $p=0,08$ ), а также использования или не использования

интраоперационного каркасного дренирования зоны анастомоза (8,7% и 9,3% соответственно,  $p=0,9$ ).

Обращает на себя внимание, что при формировании ГГ отмечается увеличение частоты БП при множественности протоков в трансплантате: БП осложнили 20% случаев формирования ГГ одного протока и 40,2% случаев формирования ГГ нескольких протоков ( $p=0,03$ ). При билиарной реконструкции методом ГГ трансплантата с двумя протоками значимо чаще возникали билиарные подтекания, чем в случае, если в трансплантате был один проток (39,8% и 20% соответственно,  $p=0,017$ ). Частота АС при этом значимо не различались (10,8% и 10,0% соответственно,  $p=0,6$ ). При этом при формировании ГЕ частота подтеканий и стриктур в случае билиарной реконструкции трансплантатов с одним (БП 34,8%, АС 8,7%) или с двумя протоками (БП 28,9%, АС 4,4%) значимо не различалась ( $p=0,8$  и  $p=0,6$ ).

Выполнен анализ трех групп, классифицированных по количеству желчных протоков в трансплантате, требующих реконструкции: трансплантат с одним протоком (группа 1), двумя протоками (группа 2) и тремя и более протоками (группа 3). Билиарные подтекания и анастомотические стриктуры в группе 1 отмечались в 20/83 (24%) и в 8/83 (10%) случаев, в группе 2 в 49/132 (37%) и в 11/132 (8%), в группе 3 в 11/40 (28%) и в 4/40 (10%) случаев соответственно. Разницы в частоте подтеканий и стриктур между группами не выявлено ( $p=0,1$  и  $p=0,9$  соответственно).

Таким образом, по нашему мнению оптимальная система классификации билиарной реконструкции при ТПДПЖД должна включать в себя данные о количестве протоков в трансплантате, наличии у них общей стенки, использовании при реконструкции протоков высокого порядка, типе желчеотведения, количестве сформированных анастомозов, а краткая запись реконструкции (код) должна однозначно определить вышеуказанные особенности БР.

## ГЛАВА 4

### БИЛИАРНЫЕ АНАСТОМОТИЧЕСКИЕ СТРИКТУРЫ И ИХ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА

После применения критериев исключения, описанных в главе 2, в анализируемой выборке пациентов выполнены анализ частоты и выявление факторов риска развития АС.

За время наблюдения АС были диагностированы у 20 (9,7%) реципиентов. Медиана времени, прошедшего после ТПДПЖД, до момента выявления АС, составила 5 месяцев (от 1 до 44 мес [3,5-9,5]). Большинство АС (n=17 (85%)) развились в течение первого года после пересадки. Кумулятивная инцидентность АС через 1, 2 и 5 лет ПТП составила 8,3%, 8,9% и 11% соответственно (рисунок 4.1).

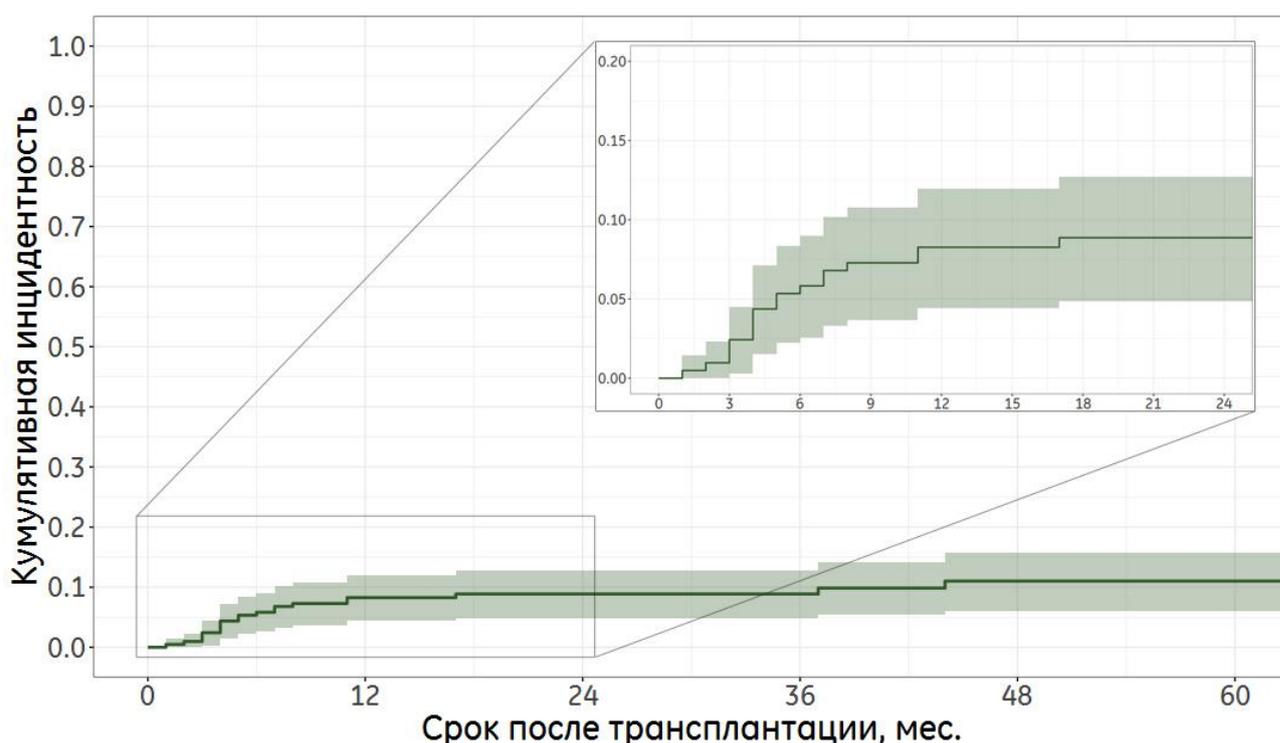


Рисунок 4.1 – Кумулятивная инцидентность билиарных анастомотических стриктур

Для оценки влияния накопленного в центре опыта и этапа функционирования программы трансплантации на риск возникновения АС анализируемая выборка была разделена на 3 группы: первые 70 операций, следующие 70 и последние 67 трансплантаций. В первой группе развитие АС наблюдалось у 7/70, во второй – у 5/70 и

в третьей – у 8/67 реципиентов; статистически значимого различия при сравнении трех групп не выявлено ( $p=0,6$ ).

Основные предоперационные характеристики доноров и реципиентов, параметры трансплантатов, особенности билиарной реконструкции, а также сведения о начальной функции трансплантатов, осложнениях раннего послеоперационного периода и схемах иммуносупрессивной терапии в зависимости от наличия АС представлены в таблицах 4.1, 4.2 и 4.3.

Таблица 4.1 – Предоперационные данные реципиентов, доноров и трансплантатов

Параметр	Отсутствие АС, n=187	Наличие АС, n=20	p
Возраст, лет	43 [34 – 52] (19 – 68)	44,5 [36 – 50] (23 – 59)	0,98
Женский пол реципиента, n (%)	112 (59,9%)	13 (65%)	0,84
Показание к ТП: n (%)			0,76 <sup>†</sup>
Цирроз в исходе вирусного гепатита	82 (43,6%)	11 (55%)	
Холестатические заболевания	40 (21,4%)	3 (15%)	
Злокачественные заболевания	16 (8,6%)	2 (10%)	
Прочее	49 (26,2%)	4 (20%)	
Индекс массы тела	23,5 [21 – 26,6] (14,4 – 38,3)	24,3 [21,1 – 26,2] (15 – 30,8)	0,90
Альбумин, г/л	33,0 [29,0 – 38,0] (20,0 – 51,0)	29,8 [27,0 – 35,0] (16,3 – 43,0)	0,12*
Общий билирубин, мкмоль/л	45,8 [24 – 80] (5 – 682)	70,1 [39,4 – 99,7] (10 – 502)	0,18*
МНО	1,4 [1,2 – 1,5] (0,9 – 3,9)	1,6 [1,4 – 1,8] (1 – 2,9)	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	68 [57 – 81] (29 – 245)	64,5 [53 – 77,5] (37 – 134)	0,47
MELD, количество баллов	14 [11,6 – 18,1] (4,8 – 32,9)	16 [15 – 21] (8,5 – 30,7)	0,03*
MELD-Na, количество баллов	16,3 [12,9 – 21,3] (4 – 37,4)	18,3 [16,5 – 22,6] (6,9 – 31,6)	0,15*
TELV, мл	1404,2 [1248,1 – 1629,7] (798,5 – 2283,8)	1429,7 [1262,1 – 1648,4] (1144,2 – 1789,0)	0,93
Возраст донора, лет	31 [25 – 41] (18 – 59)	35,5 [26 – 44] (21 – 55)	0,30
Возраст донора >50 лет	13 (7%)	3 (15%)	0,2
Женский пол донора, n (%)	75 (40,1%)	13 (65%)	0,06*
Пара женщина донор – мужчина реципиент, n (%)	19 (10,2%)	5 (25%)	0,06*

## Продолжение таблицы 4.1

Параметр	Отсутствие АС, n=187	Наличие АС, n=20	p
Объем трансплантата, мл	830 [730 – 930] (500 – 1475)	820 [650 – 956] (560 – 1188)	0,70
GRWR, %	1,2 [1,1 – 1,5] (0,7 – 2,3)	1,2 [1 – 1,4] (0,8 – 1,8)	0,62
GV/TELV, %	57,6 [49,9 – 67,1] (32,8 – 109,4)	56,3 [49,5 – 62,5] (39,2 – 83,6)	0,57
<p><b>Примечания</b>  1 TELV - общий расчетный объем печени  2 GRWR – отношение массы трансплантата к массе реципиента  3 GV/TELV – отношение объема трансплантата к полному расчетному объему печени реципиента</p> <p>* уровень статистической значимости <math>p &lt; 0,2</math>  † критерий Хи-квадрат Пирсона применялся при наличии малых ожидаемых частот в 25-35% ячеек</p>			

Таблица 4.2 – Технические особенности билиарной реконструкции при ТПДПЖД

Параметр	Отсутствие АС, n=187	Наличие АС, n=20	p
Количество протоков трансплантата: n (%)			0,93
1	58 (31%)	7 (35%)	
2	97 (51,9%)	10 (50%)	
≥3	32 (17,1%)	3 (15%)	
Количество сформированных анастомозов: n (%)			0,26 <sup>†</sup>
1	142 (75,9%)	16 (80%)	
2	38 (20,3%)	2 (10%)	
≥3	7 (3,8%)	2 (10%)	
Тип анастомоза: n (%)			0,24 <sup>†</sup>
Гепатикогепатико	115 (61,5%)	16 (80%)	
Гепатикоюно	67 (35,8%)	4 (20%)	
Комбинированный	5 (2,7%)	0 (0%)	
Объединительная дуктопластика, n (%)	24 (12,8%)	4 (20%)	0,49
Наружное каркасное дренирование анастомоза, n (%)	74 (39,6%)	8 (40%)	0,84
Использование для анастомоза протоков высокого порядка реципиента, n (%)	29 (15,5%)	6 (30%)	0,12*
<p>* уровень статистической значимости <math>p &lt; 0,2</math>  † критерий Хи-квадрат Пирсона применялся при наличии малых ожидаемых частот в 25-35% ячеек</p>			

Таблица 4.3 – Данные посттрансплантационного периода

Параметр	Отсутствие АС, n=187	Наличие АС, n=20	p
Б\х анализ крови через 7 суток после ТП:			
Общий билирубин, мкмоль/л	40 [22 – 77] (5 – 323)	60,7 [30,5 – 164,5] (12 – 235)	0,03*
Макс АлТ или АсТ за 7 суток, Е/л	321,5 [234 – 500] (105 – 2163)	358,5 [230 – 600] (145 – 818)	0,59
МНО	1,2 [1,1 – 1,3] (1 – 11)	1,3 [1,2 – 1,4] (1 – 2,3)	0,15*
Ранняя дисфункция трансплантата, n (%)	12 (6,4%)	5 (25%)	0,015*
Желчное подтекание (тип В или С по ISGLS) в ПТП, n (%)	47 (25,1%)	13 (65%)	<0,001*
Стеноз или окклюзия артерии трансплантата, n (%)	5 (2,7%)	5 (25%)	<0,001*
Особенности иммуносупрессии:			
Ингибиторы кальциневрина: n (%)			0,62
Такролимус (любая форма)	170 (90,9%)	18 (90%)	
Циклоспорин А	11 (5,9%)	2 (10%)	
Нет данных	6 (3,2%)	0	
Глюкокортикостероиды, n (%)	103 (55%)	10 (50%)	0,72
Микофенолаты, n (%)	6 (3,2%)	2 (10%)	0,18*
mTOR-ингибиторы, n (%)	7 (3,7%)	0	>0,99
* уровень статистической значимости $p < 0,2$			

Статистически значимо в группах реципиентов с отсутствием и с наличием АС отличались предоперационные уровень МНО ( $p=0,001$ ) и количество баллов по шкале MELD ( $p=0,03$ ), уровень общего билирубина на 7-е сутки ПТП ( $p=0,03$ ), наличие ранней дисфункции трансплантата ( $p=0,015$ ), билиарного подтекания ( $p<0,001$ ) или эпизода нарушения артериального кровоснабжения трансплантата ( $p<0,001$ ).

При построении регрессионных моделей учитывались 52 потенциальных предиктора у 206 пациентов (1 пациент исключен из регрессионного анализа в связи с отсутствующими данными об особенностях билиарной реконструкции и расчетных объемных параметрах трансплантата). Также из регрессионного анализа в связи с большим количеством пропущенных данных исключена группа данных об исходных биохимических анализах донора. Пропущенные данные, не превышающие в совокупности 1% объема, заполнены при помощи алгоритма k-ближайших соседей.

Построены однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса с предикторами, показавшими уровень статистической значимости  $p < 0,2$  при исходном сравнении групп: исходный уровень альбумина ( $p=0,12$ ), общего билирубина ( $p=0,18$ ) и МНО ( $p < 0,01$ ) в крови пациента, количество баллов по шкале MELD ( $p=0,03$ ) и MELD-Na ( $p=0,15$ ) в предтрансплантационном периоде, пол донора ( $p=0,06$ ), пара женщина донор – мужчина реципиент ( $p=0,06$ ), использование протоколов высокого порядка при билиарной реконструкции ( $p=0,12$ ), уровень АсТ ( $p=0,16$ ), натрия ( $p=0,10$ ) в крови и коэффициент Де Ритиса ( $p=0,18$ ) через сутки после ТП, уровень общего билирубина ( $p=0,03$ ), МНО ( $p=0,15$ ) и начальная функция графта ( $p=0,02$ ) через 7 суток ПТП, желчное подтекание (тип В или С по ISGLS) в ПТП ( $p < 0,01$ ) и наличие эпизода нарушения артериального кровоснабжения трансплантата в ПТП ( $p < 0,01$ ), использование микофенолатов в схеме иммуносупрессивной терапии ( $p=0,18$ ). Результаты модели для каждого из предикторов представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Результаты однофакторного регрессионного анализа

Предиктор	Коэффициент регрессии	ОР (95% ДИ ОР)	p
Исходный уровень альбумина	-0,051	0,95 (0,89 - 1,02)	0,15
Исходный уровень общего билирубина	0,001	1 (0,99 - 1)	0,37
Исходное МНО	0,91	2,5 (1,27 - 4,88)	0,008
MELD	0,075	1,1 (1 - 1,16)	0,045
MELD-Na	0,047	1 (0,98 - 1,12)	0,18
Мужской пол донора	-0,975	0,38 (0,15 - 0,95)	0,038
Пара женщина донор – мужчина реципиент	0,984	2,67 (0,97 - 7,37)	0,057
Использование протоколов высокого порядка при реконструкции	0,77	2,2 (0,83 - 5,63)	0,11
АсТ на 1е сутки	0,0007	1 (0,99 - 1)	0,44
Натрий на 1е сутки	0,0727	1,1 (0,98 - 1,17)	0,09
Коэффициент Де Ритиса на 1е сутки	0,11	1,1 (0,65 - 1,9)	0,7
Уровень общего билирубина на 7е сутки	0,009	1 (1 - 1,01)	0,002
МНО на 7е сутки	1,5	4,5 (0,84 - 23,8)	0,08
Начальная функция графта на 7е сутки	1,6	4,8 (1,83 - 12,5)	0,001
Желчное подтекание в ПТП	1,6	5,1 (2,03 - 12,8)	0,0005
Артериальное осложнение в ПТП	2,1	8,2 (2,94 - 22,8)	0,00005
Использование микофенолатов в ПТП	1,126	3,1 (0,7 - 13,4)	0,13

График кумулятивных рисков для наиболее значимых качественных предикторов на основании однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса, представленный на рисунке 4.2, указывает, что наиболее значимыми изолированными факторами риска развития АС являются наличие эпизода нарушения артериального кровоснабжения (красная штриховая линия, расчетный риск около 50% к концу 12 мес.,  $p < 0,001$ )? ранней дисфункции (серая штриховая линия, расчетный риск около 30% к концу 12 мес.,  $p = 0,001$ ) трансплантата в ПТП и эпизод желчного подтекания в ПТП (зеленая штриховая линия, расчетный риск около 20% к 12 мес.,  $p < 0,001$ ).

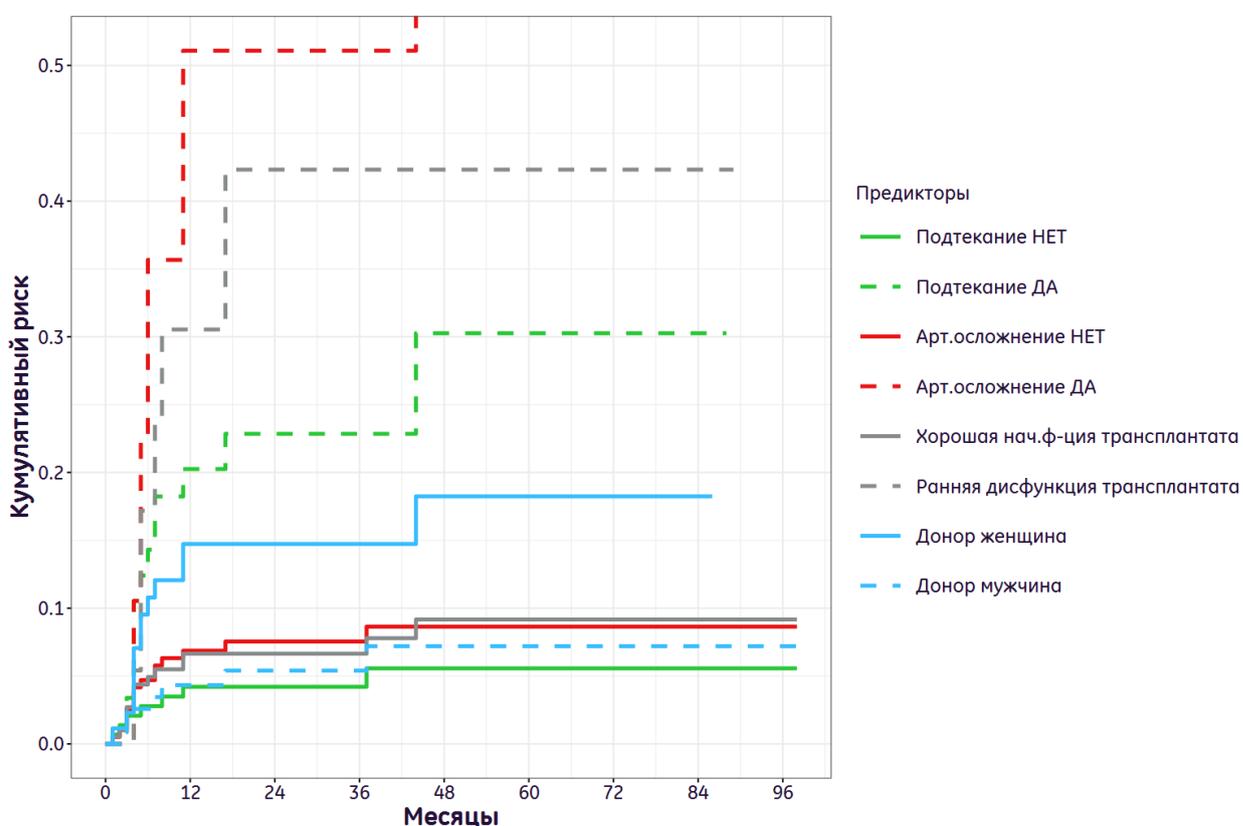


Рисунок 4.2 – График кумулятивных рисков ряда предикторов на основании однофакторных моделей Кокса

Далее выполнен корреляционный анализ исходных данных с целью выявления сильно коррелирующих между собой предикторов и исключения одного из них из итогового анализа. Корреляционная матрица количественных переменных представлена на рисунке 4.3.

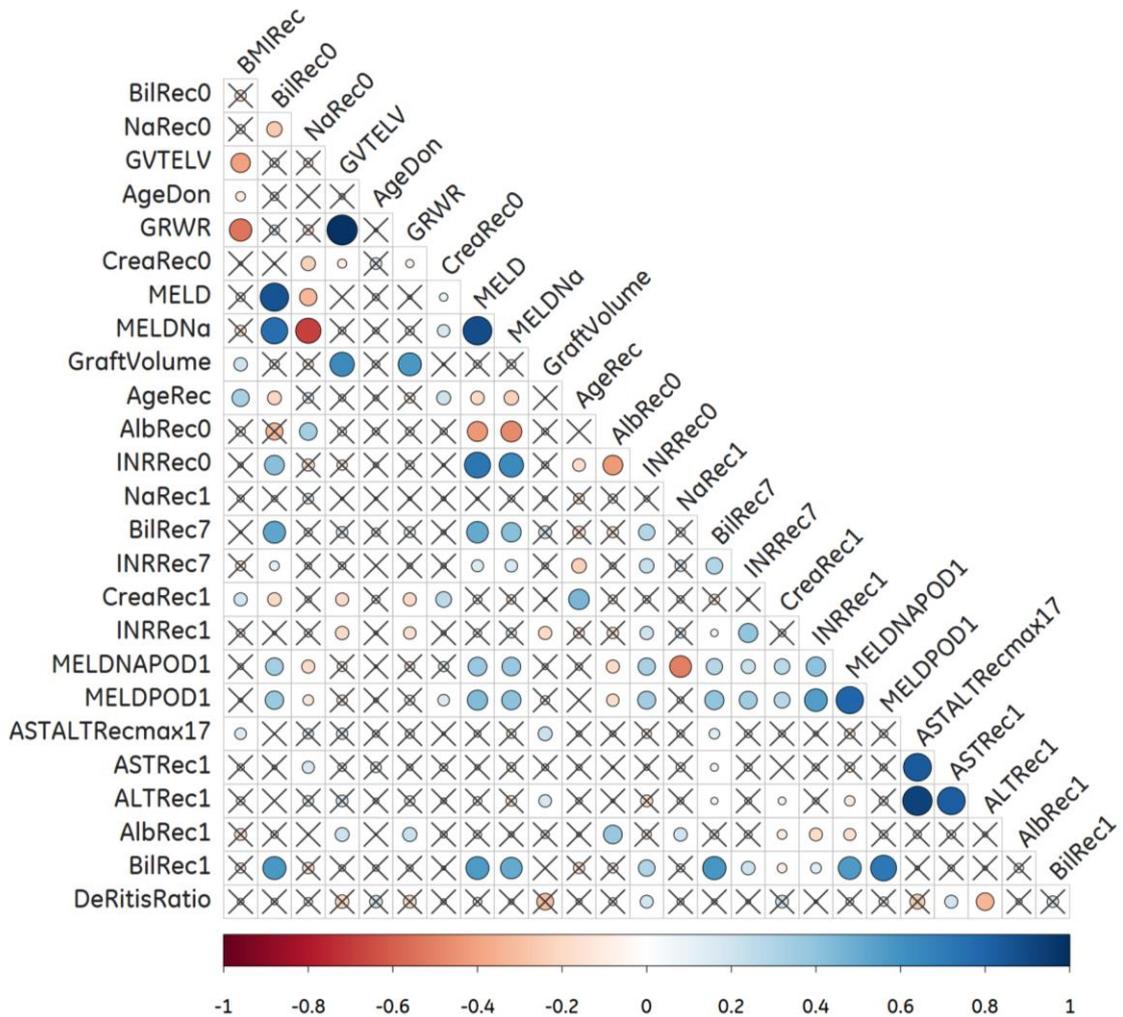


Рисунок 4.3 – Корреляционная матрица количественных переменных: корреляционная связь для каждой из пар наглядно изображена окружностью, размер которой пропорционален силе корреляционной связи, а цвет отражает её направление и силу согласно градиентной шкале, статистически незначимые связи перечеркнуты

П р и м е ч а н и е – здесь и далее приводятся следующие условные обозначения переменных, используемых программой статистического анализа: BMIRec – индекс массы тела реципиента, BilRec0 – исходный уровень общего билирубина реципиента, NaRec0 - исходный уровень натрия реципиента, GVTELV – отношение объема трансплантата к общему расчетному объему печени, AgeDon – возраст донора, GRWR – отношение массы трансплантата к массе реципиента, CreaRec0 - исходный уровень креатинина реципиента, MELD – исходное количество баллов по шкале MELD реципиента, MELDNa - исходное количество баллов по шкале MELD-Na реципиента, GraftVolume – объем трансплантата, AgeRec – возраст реципиента, AlbRec0 - исходный уровень альбумина реципиента, INRRec0 - исходное МНО реципиента, NaRec1 - уровень натрия через сутки ПТП, BilRec7 - уровень общего билирубина через 7 суток ПТП, INRRec7 - МНО через 7 суток ПТП, CreaRec1 - уровень креатинина через сутки ПТП, INRRec1 - МНО через сутки ПТП, MELDNAPOD1 – количество баллов по шкале MELD-Na через сутки ПТП, MELDPOD1 - количество баллов по шкале MELD через сутки ПТП, ASTALTRecmax17 –

пик значения АсАТ или АлАТ в течение первых 7 суток ПТП, ASTRec1 - уровень АсАТ через сутки ПТП, ALTREC1 - уровень АлАТ через сутки ПТП, AlbRec1 - уровень альбумина через сутки ПТП, BilRec1 - уровень общего билирубина через сутки ПТП, DeRitisRatio – коэффициент Де Ритиса через сутки ПТП, ArterialCompl. – наличие эпизода нарушения артериального кровоснабжения трансплантата в ПТП, InitialGraftFunction – начальная функция трансплантата по критериям Olthoff, Leak - наличие эпизода желчного подтекания в ПТП, GenderRec – пол реципиента, GenderDon – пол донора, HighRankDucts – использование протоков высокого порядка при билиарной реконструкции, Tube – использование временного трансанастомотического дренирования при билиарной реконструкции, BiliaryAnastNo – количество сформированных билиарных анастомозов, ViralVSother - вирусный гепатит как причина цирроза печени и показания к ТП, GraftDuctsNo – количество желчных протоков в трансплантате, Tac.vs.Cyа – использование такролимуса в ПТП, Ductsconjunction - использование объединительной дуктопластики при билиарной реконструкции, GraftDuctsCat - количество желчных протоков в трансплантате (1,2, 3 и более), BiliaryAnastCat – количество сформированных билиарных анастомозов (1, 2, 3 и более), MalignVSother - злокачественное новообразование как показание к ТП, CholestVSother – холестатическое заболевание как показание к ТП, FM – трансплантация от женщины-донора мужчине-реципиенту.

Средние и сильные ( $>|0,5|$ ) статистически значимые корреляции для пар переменных отражены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Результаты корреляционного анализа для пар переменных с сильными и средними корреляционными связями

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p
GRWR – BMIRec	-0,54	<0,0001
GRWR – GVTELV	0,98	<0,0001
MELD – BilRec0	0,86	<0,0001
MELDNA – BilRec0	0,76	<0,0001
MELDNA – NaRec0	-0,68	<0,0001
MELDNA – MELD	0,88	<0,0001
GraftVolume – GVTELV	0,63	<0,0001
GraftVolume – GRWR	0,58	<0,0001
INRRec0 – MELD	0,72	<0,0001
INRRec0 – MELDNA	0,63	<0,0001
BilRec7 – BilRec0	0,53	<0,0001
BilRec7 – MELD	0,50	<0,0001
MELDNAPOD1 – NaRec1	-0,51	<0,0001
MELDPOD1 – INRRec1	0,56	<0,0001
MELDPOD1 – MELDNAPOD1	0,80	<0,0001
ASTRec1 – ASTALTRecmax17	0,84	<0,0001
ALTRec1 – ASTALTRecmax17	0,92	<0,0001
ALTRec1 – ASTRec1	0,83	<0,0001
BilRec1 – BilRec0	0,57	<0,0001

## Продолжение таблицы 4.5

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p
BilRec1 – MELD	0,56	<0,0001
BilRec1 – MELDNa	0,50	<0,0001
BilRec1 – BilRec7	0,58	<0,0001
BilRec1 – MELDNAPOD1	0,56	<0,0001
BilRec1 – MELDPOD1	0,72	<0,0001

Для последующего многофакторного регрессионного анализа отбор переменных из сильно коррелирующих пар осуществлялся на основе дендрограммы иерархической кластеризации корреляционной связи (рисунок 4.4) и на основе логической связи переменной с исходом, с предпочтением более статистически значимым переменным. Таким образом, из последующего пула потенциальных предикторов исключены: GVTELV, ALTRec1, ASTALTRecmax17, MELDNa, INRRec0, BilRec0, MELDNAPOD1, GraftVolume, MELDPOD1.

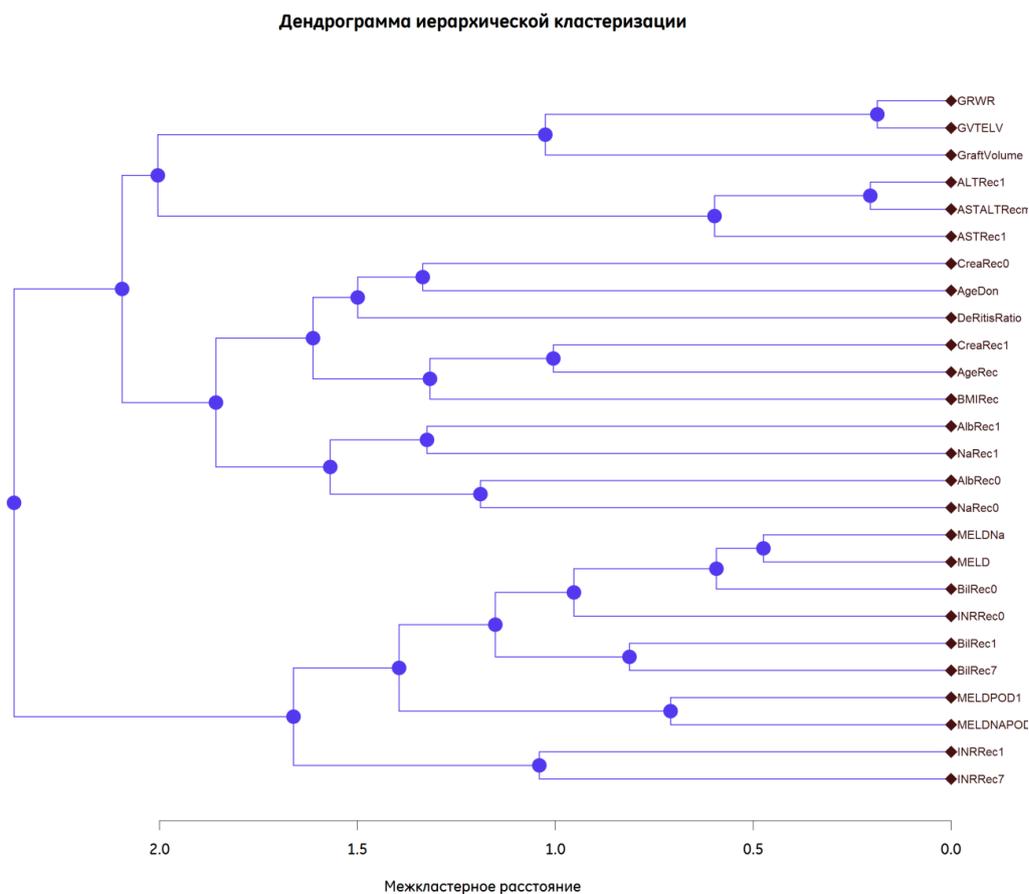


Рисунок 4.4 – Дендрограмма иерархической кластеризации корреляционной связи, отражающая силу корреляционной связи не только пар переменных, но и их групп (кластеров) между собой

После исключения сильно коррелирующих переменных из оставшегося пула алгоритмом «случайного леса» выявлены наиболее значимые переменные, показатели относительной важности которых представлены на рисунке 4.5.

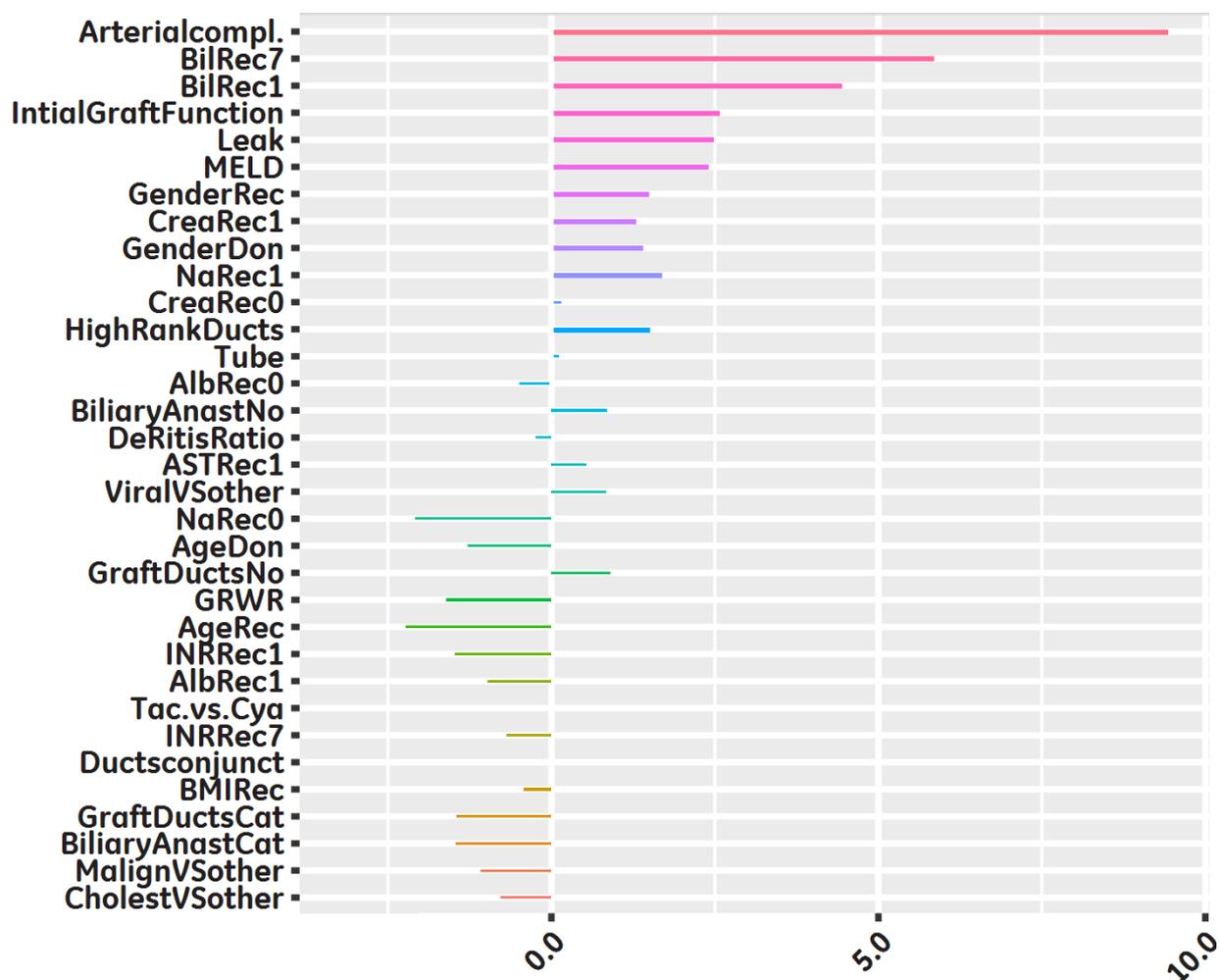


Рисунок 4.5 – График показателей относительной важности переменных, влияющих на риск развития АС по данным алгоритма «случайного леса»: наиболее длинные отрезки в положительной части шкалы соответствуют наивысшим показателям относительной важности переменных (например, наиболее «важным» предиктором развития АС, по данным алгоритма, является Arterialcompl. – эпизод нарушения артериального кровоснабжения трансплантата)

Десять наиболее значимых переменных включены в исходную многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса (таблица 4.6). Показатель конкордантности модели равен 0.84, АIC (информационный критерий Акаике) равен 188.1, тест отношения правдоподобия показал статистическую значимость модели ( $p=0.00003$ ).

Таблица 4.6 – Исходная многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса

Предиктор	Исходная модель множественной регрессии Кокса			
	Коэффициент	Ошибка коэффициента	z-статистика Вальда	p
Наличие стеноза или тромбоза артерии трансплантата в ПТП	2,4523	0,7058	3,4748	0,0005
Уровень общего билирубина на 7е сутки ПТП	-0,0009	0,0072	-0,1281	0,8981
Уровень общего билирубина на 1е сутки ПТП	-0,0102	0,0069	-1,4695	0,1417
Наличие эпизода ранней дисфункции трансплантата	1,6919	0,9073	1,8648	0,0622
Наличие желчного подтекания в ПТП	1,7169	0,5341	3,2148	0,0013
Количество баллов по шкале MELD у реципиента перед ТП	0,0861	0,0530	1,6237	0,1044
Уровень натрия в крови на 1е сутки ПТП	0,0761	0,0511	1,4889	0,1365
Женский пол реципиента	1,0267	0,5591	1,8364	0,0663
Мужской пол донора	-0,6307	0,5324	-1,1847	0,2361
Использование протоков высокого порядка при билиарной реконструкции	-0,1654	0,6013	-0,2750	0,7833

Совокупность предикторов из таблицы 4.6 влияет на риск развития АС и позволяет прогнозировать данное осложнение с высокой долей точности. Однако, для построения описательной модели (её упрощения и снижения количества переменных) и выявления причинно-следственных связей из исходной множественной модели Кокса исключены переменные по методике обратного исключения. Параметры итоговой описательной модели Кокса представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Итоговая модель множественной регрессии Кокса

Предиктор	Итоговая модель множественной регрессии Кокса				
	Коэффициент	Ошибка коэффициента	ОР (95% ДИ)	z-статистика Вальда	p
Наличие стеноза или тромбоза артерии трансплантата в ПТП	2,049	0,6166	7,76 (2,32 - 26,00)	3,324	0,0009
Наличие ранней дисфункции трансплантата	1,433	0,5189	4,19 (1,52 - 11,59)	2,761	0,0058
Наличие желчного подтекания в ПТП	1,609	0,4793	5,00 (1,95 - 12,79)	3,357	0,0008
Женский пол реципиента	1,172	0,5741	3,23 (1,05 - 9,94)	2,041	0,0413

Исходя из полученной множественной модели пропорциональных рисков Кокса наибольшие регрессионные коэффициенты отмечены для факторов наличия артериального осложнения (коэффициент 2,05; ошибка коэффициента 0,6) и наличия желчного подтекания (коэффициент 1,6; ошибка 0,48). Также значимыми факторами в модели явились эпизод ранней дисфункции трансплантата (коэффициент 1,43; ошибка коэффициента 0,52) и женский пол реципиента (коэффициент 1,17; ошибка коэффициента 0,57). Отношения рисков для выявленных предикторов и соответствующие им 95% доверительные интервалы графически представлены на рисунке 4.9. **Проверка адекватности модели:** тест отношения правдоподобия показал статистическую значимость модели ( $p < 0,001$ ); показатель конкордантности составил 0,82 (стандартная ошибка = 0,046), AIC = 185,2, что говорит о более высоком «качестве» итоговой модели.

### Проверка допущений модели

1. Мультиколлинеарность предикторов оценена на основе фактора инфляции дисперсии (VIF) [148], который ни для одного из предикторов не превышал 1,5.
2. Выявление потенциально чрезмерно влияющих на параметры модели наблюдений проводилось на основе анализа графиков остатков “dfbeta” (рисунок 4.6). Остатки dfbeta значимо не выделяются и не превышают  $|0,3|$  ни в одном случае, что говорит об отсутствии «экстремальных» наблюдений (выбросов).

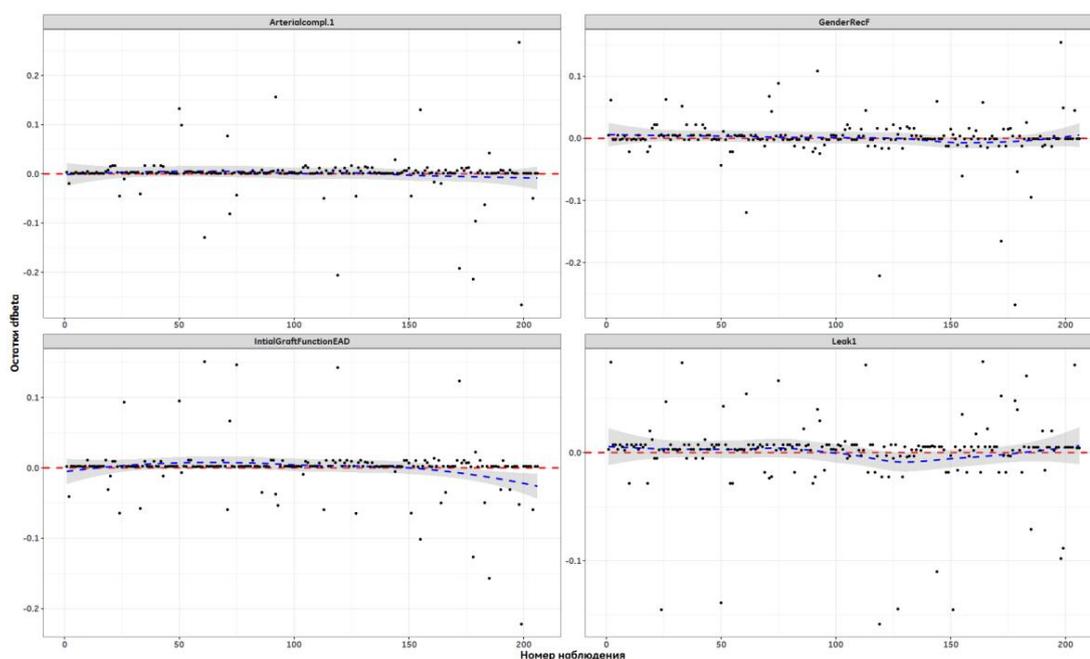


Рисунок 4.6 – Графики остатков dfbeta для переменных в итоговой множественной модели Кокса

3. Линейность влияния предикторов не оценивали ввиду отсутствия количественных переменных в модели.

4. Оценка пропорциональности рисков выполнена посредством анализа графика остатков “scaled Schoenfeld” и посредством GT теста [150]: графики и соответствующие р-значения теста отражены на рисунке 4.7. Нарушение симметричности для всех переменных кроме Arterialcompl. не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Global Schoenfeld Test p: 0.1807

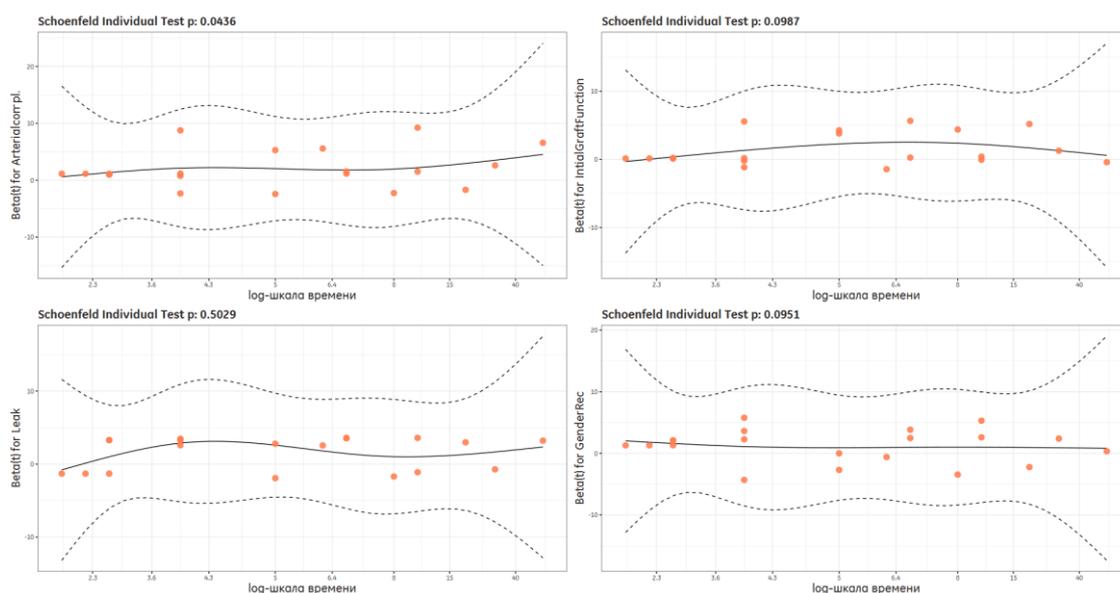


Рисунок 4.7 – Графики остатков scaled Schoenfeld для переменных в итоговой множественной модели Кокса, их р значения и глобальное р значение (остаток для каждого из событий указан оранжевой точкой, цельной линией указана их линия сглаживания, пунктирной – +/- 2 стандартные ошибки)

Нарушение симметричности относительно нуля со значением  $p < 0,05$  отмечено у переменной Arterialcompl., что свидетельствует о нарушении пропорциональности рисков, однако при этом р значение глобального теста составило 0,1807. В виду нарушения пропорциональности рисков переменной Arterialcompl. построена аддитивно-мультипликативная модель Кокса-Аалена, результаты мультипликативной части которой (а также для сравнения и аналогичные параметры для модели Кокса) представлены в таблице 4.8, а результаты аддитивной части – на рисунке 4.8.

Таблица 4.8 – параметры регрессионных моделей Кокса и Кокса-Аалена

Предиктор	Коэф-т <sup>†</sup>	Коэф-т*	Ошибка коэф-та <sup>†</sup>	Ошибка коэф-та*	Р теста пропорциональности <sup>†</sup>	Р теста пропорциональности*
Наличие стеноза или тромбоза артерии трансплантата в ПТП	2.05	-	0.617	-	0.04	-
Наличие ранней дисфункции трансплантата	1.43	1.48	0.519	0.529	0.10	0.23
Наличие желчного подтекания в ПТП	1.61	1.53	0.479	0.484	0.50	0.38
Женский пол реципиента	1.17	1.25	0.574	0.671	0.10	0.67

<sup>†</sup> параметры модели Кокса  
<sup>\*</sup> параметры модели Кокса-Аалена

Наличие артериального осложнения

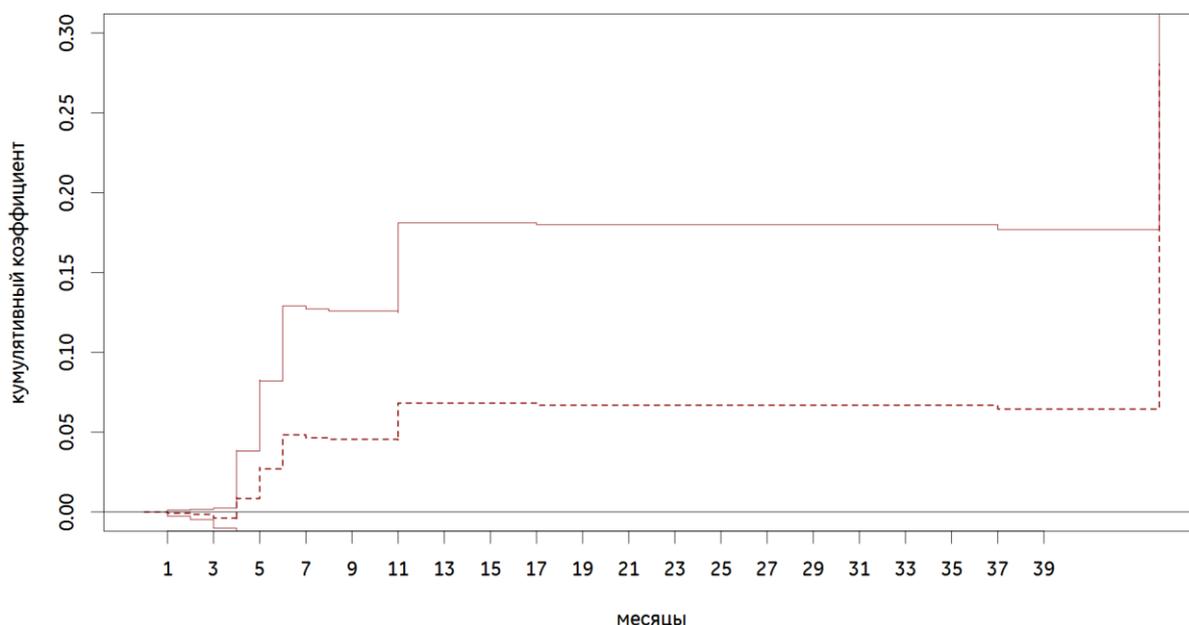


Рисунок 4.8 – Изменение кумулятивного регрессионного коэффициента (пунктирная линия) во времени у пациентов с наличием стеноза или тромбоза артерии трансплантата: возникновение и нарастание положительного коэффициента отмечается после 4-го месяца и далее постепенно и далее, к 11-му месяцу, эффект фактора стабилизируется

Постоянные мультипликативные эффекты моделей Кокса и Кокса-Аалена согласуются друг с другом (таблица 4.8). Анализ зависящей от времени переменной «наличие стеноза или тромбоза артерии трансплантата в ПТП» показал, что её эффект

проявляется лишь минимум через 4-5 месяцев и стабилизируется после 11 месяцев, что говорит о том, что развитие АС в основном стоит ожидать в промежутке между 4-11 мес. после возникновения артериального осложнения.

Учитывая высокую степень соответствия коэффициентов в многофакторных моделях Кокса и Кокса-Аалена, а также отсутствие статистической значимости глобального теста нарушения пропорциональности рисков ( $p=0,18$ ) в дальнейшем обсуждении будут использоваться параметры модели Кокса.

Приемлемые результаты оценки адекватности и проверки допущений модели Кокса позволяют принять её к обсуждению.

**Вывод модели:** наибольший риск развития АС после ТПДПЖД возникает у пациентов с нарушением артериального кровоснабжения трансплантата (ОР 7.76, 95% ДИ 2.32 - 26.00) или желчным подтеканием (ОР 5.00, 95% ДИ 1.95 - 12.79) в ПТП, также значимыми факторами риска установлены развитие ранней дисфункции трансплантата (ОР 4.19, 95% ДИ 1.52 - 11.59), а также женский пол реципиента (ОР 3.23, 95% ДИ 1.05 - 9.94). Наглядно данные факторы риска представлены на форест-графике (рисунок 4.9).

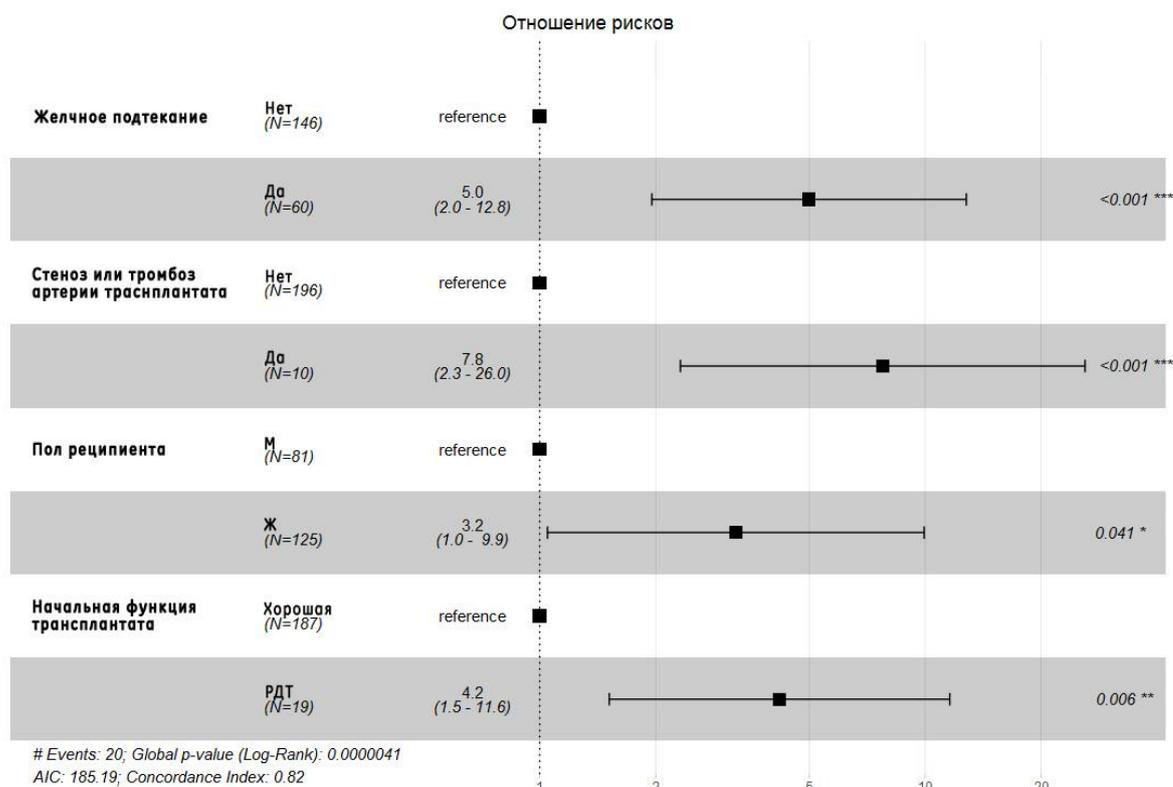


Рисунок 4.9 – Форест-график параметров модели множественной регрессии Кокса (квадрат указывает значение отношения рисков для каждого из факторов, а отрезок – их 95% доверительный интервал)

## Примечания

1 М – мужской пол

2 Ж – женский пол

3 РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

Дополнительно для оценки влияния фактора количества протоков в трансплантате, являющегося основным проявлением вариантов анатомии желчных путей донора, на риск развития билиарных подтеканий выполнено построение однофакторной модели бинарной логистической регрессии (зависимая переменная – наличие желчного подтекания в ПТП, фактор – количество протоков в трансплантате: один, два, три и более) (таблица 4.9) и оценка предикторов билиарного подтекания алгоритмом экстремального градиентного бустинга (рисунок 4.10).

Таблица 4.9 – Параметры однофакторной модели бинарной логистической регрессии

Предиктор	Коэффициент	Ошибка коэффициента	ОШ (95% ДИ)	p	
Свободный член	-1,184	0,295		0,00006	
Один проток (реф. уровень)	-	-	-	-	
Два протока	0,505	0,359	1,66 (0,83 - 3,42)	0,16	0,33
Три и более протока	0,123	0,486	1,13 (0,42 - 2,90)	0,80	

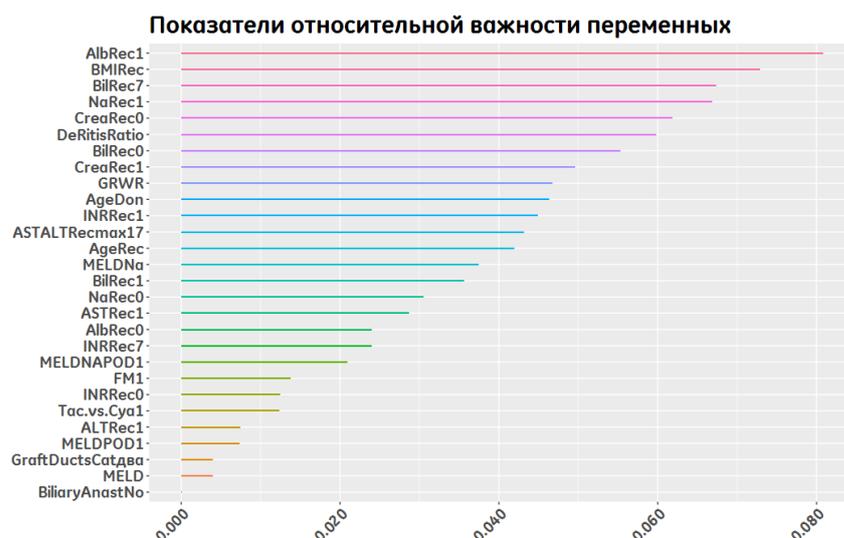


Рисунок 4.10 – Результат выполнения алгоритма экстремального градиентного бустинга для выявления предикторов билиарного подтекания в ПТП (фактор количества протоков в трансплантате (два) на 26-м месте): показатели относительной важности переменных отражены графически линией и отсортированы по мере убывания

Исходя из представленных алгоритмов ( $p > 0,05$  при регрессионном анализе и очень низкое значение важности по данным алгоритма экстремального градиентного бустинга) фактор количества протоков в трансплантате не влияет на риск развития билиарных подтеканий.

Таким образом, частота АС после ТПДПЖД составила 9,7% с медианой времени до развития 5 месяцев. Выявленными факторами риска развития АС явились наличие желчного подтекания, эпизода нарушения артериального кровоснабжения трансплантата в ПТП, ранняя дисфункция трансплантата, а также женский пол реципиента. Множественность протоков в трансплантате не влияет на риск развития АС и БП. Опыт центра в вопросе выполнения ТПДПЖД не оказал влияния на частоту развития АС. При этом стоит отметить, что ведущие хирурги центра к моменту начала программы трансплантации имели обширный опыт выполнения гепатопанкреатобилиарных операций.

## ГЛАВА 5

### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ ЧРЕСПЕЧЕНОЧНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ СТРИКТУР БИЛИАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА

Общий технический успех чрескожного чреспеченочного лечения АС был достигнут у 12/20 пациентов (60%). При этом у 11 (55%) пациентов технический успех был достигнут при первой попытке, а неоднократные повторные попытки у оставшихся 9 пациентов привели к положительному результату лишь в одном случае. Значимых осложнений (по классификации осложнений интервенционных процедур SIR [232]), связанных с процедурой антеградного вмешательства, отмечено не было ни в одном случае. В подгруппе безуспешной попытки антеградного лечения шести пациентам было выполнено открытое хирургическое вмешательство, и двум пациентам в последующем была выполнена ретрансплантация печени. В совокупности успешное излечение АС было отмечено у 18/20 (90%) реципиентов (рисунок 5.1).

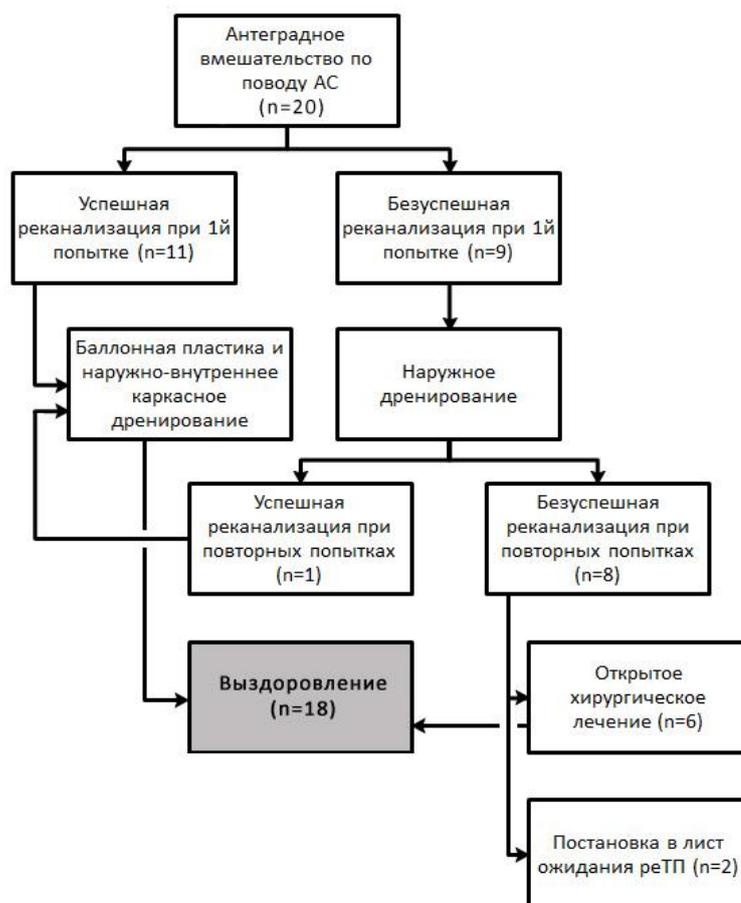


Рисунок 5.1 – Схема этапов лечения пациентов с АС после ТПДПЖД в анализируемой группе пациентов

Из 12 пациентов, у которых антеградное лечение АС было успешным, у одного (8,3%) в отдаленном периоде (через 1 год после удаления дренажей) было отмечено развитие рецидива.

Попытка реканализации стриктуры непосредственно после пункции желчных протоков для наружного дренирования была выполнена в 9 случаях, а в оставшихся 11 случаях устанавливался наружный дренаж с последующей отсроченной попыткой реканализации стриктуры в течение 3 - 77 дней (медиана – 13 дней [7-19]). В группе одномоментной попытки технический успех был достигнут в 5 из 9 случаев, а в группе отсроченной попытки в 7 из 11 случаев; статистически значимой разницы в технической успешности между двумя данными группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). После дренирования в 100% случаев отмечался отчетливый регресс клинической симптоматики и лабораторных показателей холестаза.

Проведено сравнение группы пациентов, у которых общий технический успех был достигнут (группа успешного лечения) с группой пациентов, у которых все попытки антеградного лечения АС были безуспешны (группа безуспешного лечения). Результаты представлены в таблицах 5.1, 5.2 и 5.3.

Таблица 5.1 – Основные данные пациентов перед ТП

Параметр	Успешное лечение, n=12	Безуспешное лечение, n=8	p
Возраст на момент трансплантации, лет	38,0 [32,5 - 51,0] (27,0 - 59,0)	42,5 [37,0 - 49,0] (37,0 - 55,0)	0,427
Женский пол, n (% в группе)	8 (66,7)	2 (25)	0,170*
Количество баллов по шкале MELD	16,0 [16,0 - 24,0] (8,0 - 31,0)	16,0 [13,5 - 18,5] (10,0 - 21,0)	0,305
Количество баллов по шкале MELD-Na	19,0 [18,0 - 25,0] (8,0 - 32,0)	18,5 [14,0 - 22,0] (10,0 - 22,0)	0,427
GRWR, %	1,2 [1,1 - 1,4] (0,8 - 1,8)	1,2 [1,0 - 1,4] (0,9 - 1,7)	0,815
<p><b>Примечания</b>  1 GRWR – отношение массы трансплантата к массе реципиента  2 Количественные показатели приведены в виде: медиана [ИКР] (минимум – максимум)</p> <p>* уровень статистической значимости <math>p &lt; 0,2</math></p>			

Таблица 5.2 – Основные данные пациентов на момент выявления АС

Параметр	Успешное лечение, n=12	Безуспешное лечение, n=8	p
Срок возникновения стриктуры после ТПДПЖД, мес.	4,8 [3,3 - 8,2] (0,5 - 38,2)	6,3 [4,3 - 12,8] (1,9 - 45,5)	0,461
Возраст на момент выявления стриктуры, лет	38,0 [33,0 - 52,5] (28,0 - 60,0)	44,5 [38,0 - 49,5] (37,0 - 56,0)	0,384
Рост, см	166,0 [158,0 - 171,0] (158,0 - 185,0)	171,5 [169,0 - 174,5] (162,0 - 176,0)	0,083*
Вес, кг	61,5 [55,0 - 65,5] (50,0 - 86,0)	76,0 [71,5 - 77,0] (54,0 - 85,0)	0,016*
Индекс массы тела	21,4 [19,8 - 24,6] (18,1 - 30,8)	25,6 [24,2 - 26,5] (20,6 - 27,4)	0,069*
Наличие цитомегаловирусной инфекции, n (% в группе)	1 (8,3)	3 (37,5)	0,255
Показатели биохимического анализа крови на момент выявления АС:			
АЛТ, ед/л	79,0 [46,1 - 129,3] (30,3 - 208,1)	120,9 [59,6 - 165,4] (29,5 - 261,4)	0,384
АСТ, ед/л	93,3 [52,5 - 124,6] (28,0 - 253,2)	87,4 [75,7 - 108,0] (68,6 - 133,5)	>0,99
Альбумин сыворотки крови, г/л	37,8 [36,8 - 40,0] (34,0 - 47,5)	36,3 [34,6 - 39,4] (25,2 - 45,9)	0,384
ЩФ, ед/л	483,2 [298,2 - 869,0] (92,0 - 933,1)	435,9 [336,4 - 849,0] (214,8 - 1196,5)	0,970
ЛДГ, ед/л	188,7 [152,0 - 349,0] (123,0 - 524,4)	212,4 [159,0 - 357,0] (152,0 - 468,0)	0,678
ГГТ, ед/л	314,0 [58,9 - 516,0] (42,0 - 690,9)	360,0 [86,5 - 716,5] (41,0 - 1039,0)	0,678
Общий билирубин, мкмоль/л	132,4 [53,8 - 238,5] (23,8 - 293,6)	152,8 [73,6 - 202,9] (29,4 - 271,1)	0,851
Прямой билирубин, мкмоль/л	89,4 [36,2 - 172,2] (22,7 - 253,0)	97,1 [62,7 - 163,2] (25,9 - 250,1)	0,910
<i>Примечание - Количественные показатели приведены в виде: медиана [ИКР] (минимум – максимум)</i>			
<i>* уровень статистической значимости p &lt; 0,2</i>			

Таблица 5.3 – Особенности посттрансплантационного периода, технические особенности билиарной реконструкции и холангиографические характеристики АС

Параметр	Успешное лечение, n=12	Безуспешное лечение, n=8	p
Желчное подтекание в ПТП, n (% в группе)	7 (58,3)	6 (75)	0,642
Артериальные осложнения в ПТП, n (% в группе)	2 (16,7)	3 (37,5)	0,347
<b>Лучевые характеристики стриктуры при прямой холангиографии:</b>			
Тип по Kim: n (% в группе)			0,695
Промежуточный	3 (25)	1 (12,5)	
Мешотчатый	4 (33,3)	4 (50)	
Треугольный	5 (41,7)	3 (37,5)	

Продолжение таблицы 5.3

Параметр	Успешное лечение, n=12	Безуспешное лечение, n=8	p
Тип по Lee: n (% в группе)			0,398
Узкий	3 (25)	0 (0)	
Раздельный	5 (41,7)	3 (37,5)	
Невизуализируемый	3 (25)	4 (50)	
Широкий	1 (8,3)	1 (12,5)	
Тип по Yoshiya: n (% в группе)			0,497
1	3 (25)	1 (12,5)	
2	6 (50)	3 (37,5)	
3	3 (25)	4 (50)	
Проток\кишка за зоной стриктуры визуализируется, n (% в группе)	9 (75)	3 (37,5)	0,168*
<b>Технические особенности билиарной реконструкции при ТПДПЖД:</b>			
Слияние нескольких протоков, n (% в группе)	9 (75)	6 (75)	>0,99
Количество протоков трансплантата: n (% в группе)			0,928
1	5 (41,7)	4 (50)	
2	5 (41,7)	3 (37,5)	
3 и более	2 (16,7)	1 (12,5)	
Количество анастомозов $\geq 2$ , n (% в группе)	2 (16,7)	3 (37,5)	0,347
Временное наружное дренирование анастомоза, n (% в группе)	3 (25)	4 (50)	0,356
Тип анастомоза: n (% в группе)			0,255
Анастомоз проток-в-проток	11 (91,7)	5 (62,5)	
Анастомоз с кишкой	1 (8,3)	3 (37,5)	
Использование объединительной дуктопластики, n (% в группе)	2 (16,7)	1 (12,5)	>0,99
Использование протоков высокого порядка, n (% в группе)	4 (33,3)	2 (25)	>0,99
* уровень статистической значимости $p < 0,2$			

Исходя из вышеприведенного сравнения групп успешного и безуспешного лечения выявлены следующие параметры, вероятно влияющие на технический успех антеградного лечения AC: пол пациента ( $p=0,17$ ), его рост ( $p=0,08$ ), вес ( $p=0,02$ ), индекс массы тела ( $p=0,07$ ), визуализируется ли проток\кишка дистальнее зоны стриктуры при прямой холангиографии ( $p=0,17$ ). Данные параметры использованы для построения моделей однофакторной бинарной логистической регрессии. Параметры данных моделей для каждого предиктора представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Результаты однофакторного регрессионного анализа

Параметр	Коэффициент регрессии	Ошибка коэффициента	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Женский пол	1.79	1.02	6,0	0,9 – 56,3	0,08
Рост	-0.095	0.07	0.9	0.77 - 1.03	0.18
Вес	-0.12	0.06	0.89	0.78 - 0.98	0,04
Индекс массы тела	-0.26	0.17	0,77	0,52 – 1,0	0,11
Проток\кишка за зоной стриктуры визуализируется	1.6	0.99	5,0	0,77 – 40,5	0,10

Далее выполнен корреляционный анализ исходных данных. Корреляционная матрица количественных переменных представлена на рисунке 5.2.

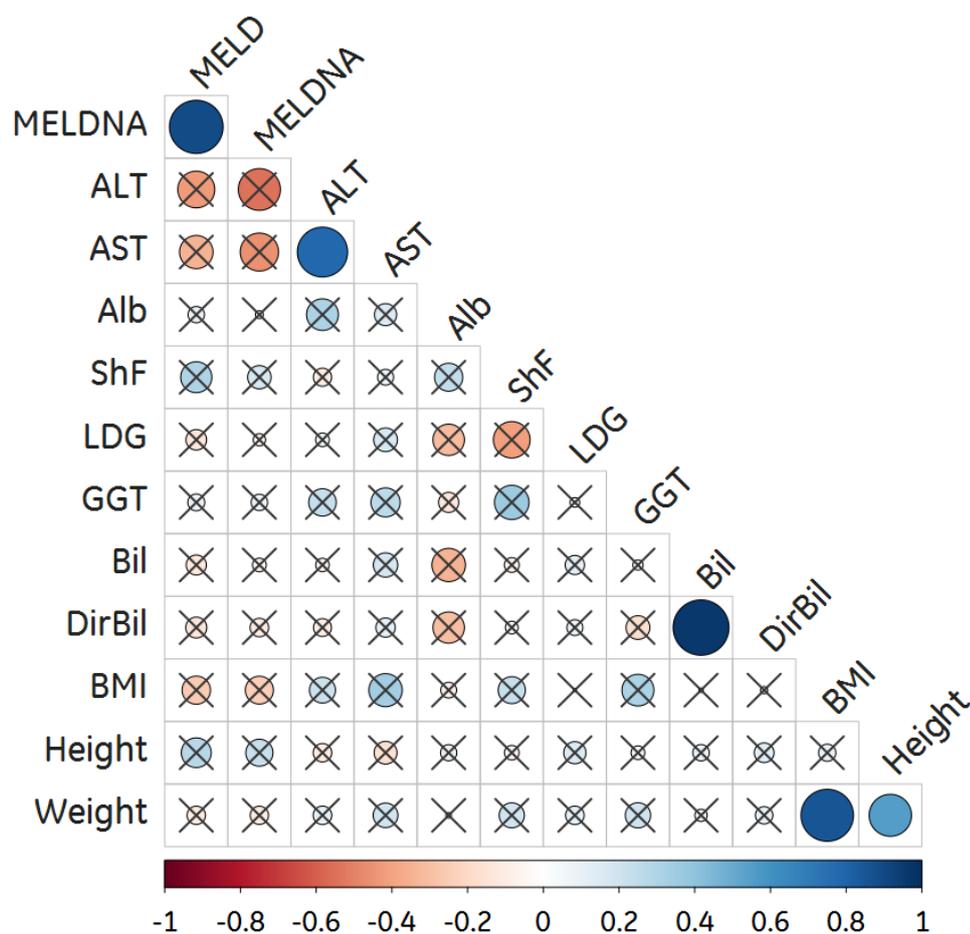


Рисунок 5.2 – Корреляционная матрица количественных переменных

П р и м е ч а н и е – здесь и далее приводятся следующие условные обозначения переменных, используемых программой статистического анализа: MELD - количество баллов по шкале MELD у реципиента перед ТП, MELDNA - количество баллов по шкале MELD-На у реципиента перед ТП, ALT – уровень АлАТ, AST – уровень АсАТ, Alb – уровень альбумина, ShF – уровень ЩФ, LDG – уровень ЛДГ,

GGT – уровень ГГТ, Bil – уровень общего билирубина, DirBil – уровень прямого билирубина (все на момент поступления в клинику по поводу АС), BMI – индекс массы тела, Height - рост, Weight - вес, Gender – пол пациента, Leak – наличие желчного подтекания в посттрансплантационном периоде.

Средние и сильные статистически значимые корреляции выявлены в парах MELD – MELDNA, AST – ALT, Bil – DirBil, Weight – BMI, Weight – Height. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и соответствующие уровни статистической значимости для пар указаны в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Результаты корреляционного анализа для пар переменных с сильными и средними корреляционными связями

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p
MELD – MELDNA	0.89	< 0.001
AST – ALT	0.78	0.008
Bil – DirBil	0.97	< 0.001
Weight – BMI	0.86	< 0.001
Weight – Height	0.55	0.02

Для последующего анализа из пар отобраны переменные MELD, ALT (как наиболее значимые переменные в своих парах), BMI (как комплексная переменная), DirBil (как более характерный для диагностики механической желтухи признак).

Для отбора предикторов модели многофакторной бинарной логистической регрессии использовался алгоритм экстремального градиентного бустинга. Показатели относительной важности переменных результирующей модели представлены на рисунке 5.3.

Согласно алгоритму экстремального градиентного бустинга доминирующими показателями относительной важности переменных обладали такие предикторы, как пол и индекс массы тела.

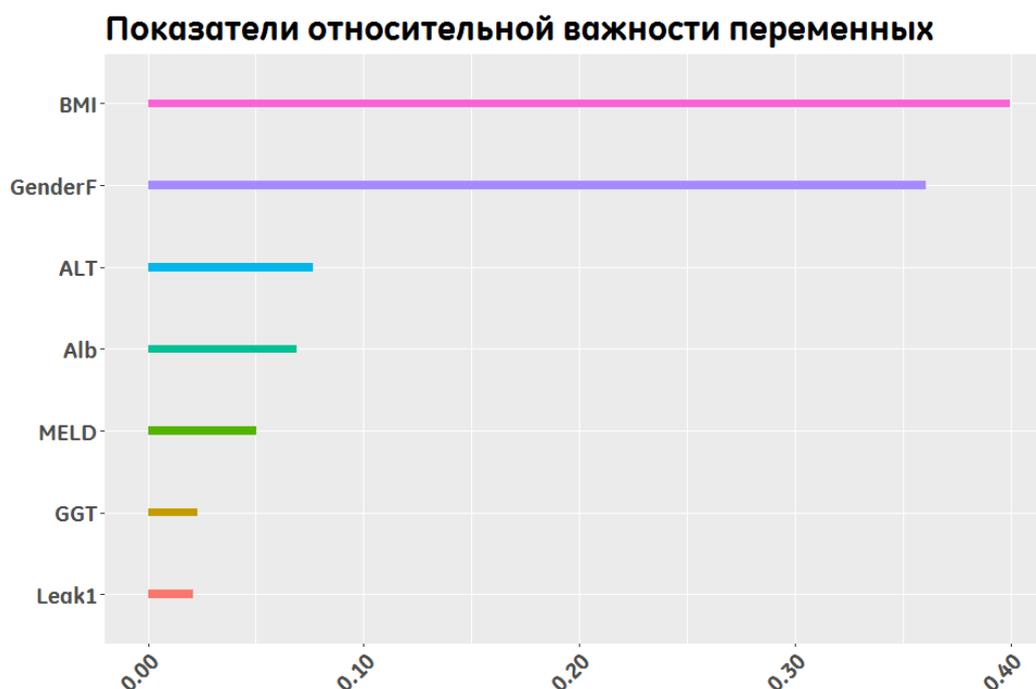


Рисунок 5.3 – Показатели относительной важности переменных, влияющих на непосредственный технический успех антеградного лечения АС по данным алгоритма экстремального градиентного бустинга (показатели относительной важности переменных отражены графически линией и отсортированы по мере убывания)

Учитывая исходную задачу получения описательной модели с целью упрощения её клинической интерпретации применен метод дихотомизации количественного предиктора «индекс массы тела» (то есть поиск точки отсечения выше которой индекс массы тела будет оказывать негативный эффект на техническую успешность лечения), несмотря на известные недостатки данной методики в плане снижения предсказательной ценности модели [233]. Поиск оптимальной точки отсечения осуществлялся при анализе ROC-кривой исходя из наибольшего значения индекса Youden (рисунок 5.4). Точка отсечения индекса массы тела определена как 23,2 (округленно 23), при которой индекс Youden имел максимальное значение. ROC-кривая и график ядерной оценки плотности распределения индекса массы тела по группам успешного и безуспешного лечения представлены на рисунках 5.5 и 5.6.

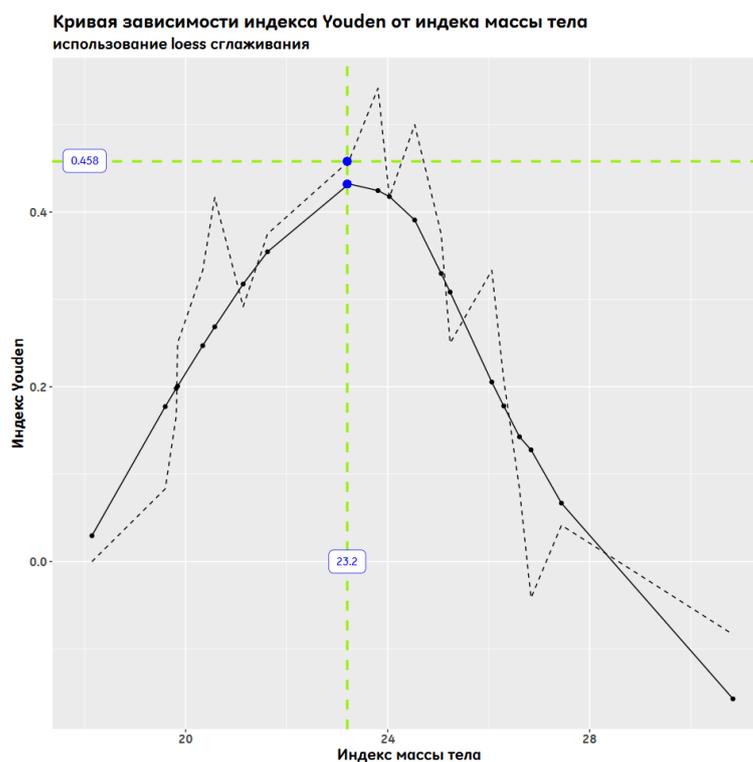


Рисунок 5.4 – График зависимости индекса Youden от индекса массы тела (максимально высокая точка кривой сглаживания соответствует индексу массы тела 23,2)

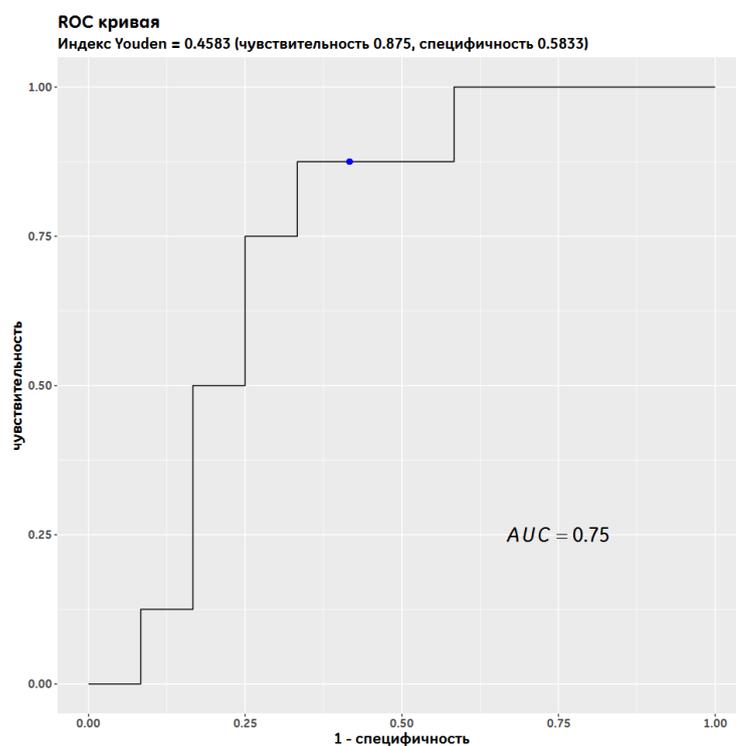


Рисунок 5.5 – ROC-кривая, отображающая ценность использования параметра индекса массы тела для прогнозирования технической успешности антеградного лечения (площадь под кривой равная 0,75 указывает на ценность данного предиктора, а для

выбранной точки отсечения чувствительность и специфичность составляют 0,875 и 0,583 соответственно)

Примечания

1 AUC - area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)

2 Синей точкой на графике указана точка, соответствующая максимальному индексу Youden

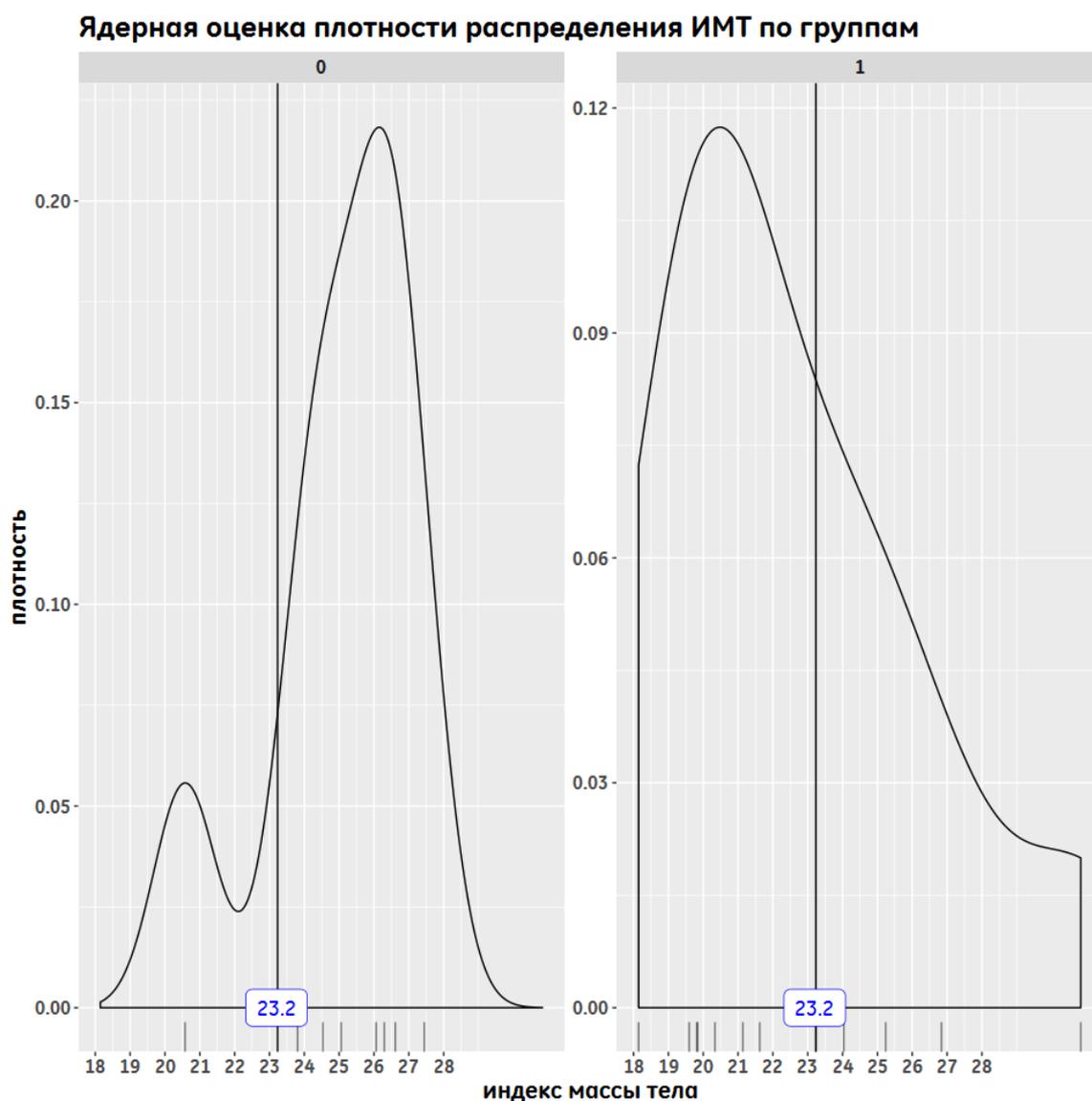


Рисунок 5.6 – График ядерной оценки плотности распределения индекса массы тела в группах успешного (справа) и безуспешного (слева) лечения с указанием выбранной точки отсечения (пики количества пациентов находятся соответственно слева и справа от точки отсечения, что указывает на адекватный выбор точки отсечения)

Параметры итоговой модели многофакторной бинарной логистической регрессии представлены в таблице 5.6. **Проверка адекватности модели:** тест отношения правдоподобия модели показал её значимость с уровнем  $p=0,01$ ; индекс согласия для матрицы апостериорных вероятностей составил 0,82.

Таблица 5.6. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Предиктор	Коэффициент регрессии	Ошибка коэф-та	z-статистика Вальда	P	ОШ (95% ДИ)	ФИД
Константа	-1.727	1.087	-1.588	0.1122		
Женский пол	2.492	1.331	1.873	0.0611	12.09 (1.21 - 316.68)	1.266
ИМТ менее 23	2.956	1.486	1.989	0.0467	19.23 (1.60 - 760.07)	1.266
Примечание – ФИД – фактор инфляции дисперсии						

### Проверка допущений модели

- Мультиколлинеарность предикторов внутри модели оценена на основании фактора инфляции дисперсии, не превышающего критического значения (таблица 5.6).
- Линейность влияния предикторов не оценивалась ввиду отсутствия количественных переменных в модели.
- Наблюдения, оказывающие чрезмерное влияние на модель выявлялись и оценивались на основании расстояний «Cook» и на основании их потенциала воздействия (hat-values/leverage) (рисунок 5.7). Наблюдение номер 16 (женщина с индексом массы тела менее 23, безуспешная попытка антеградного лечения стриктуры) оценено как «выброс» со значением расстояния Cook равным 0,953. Дополнительно оценен график стандартизованных остатков (рисунок 5.8), где остаток для наблюдения номер 16 составил -2,82. Исходя из того, что указанные значения пограничны и из того, что исключение данного наблюдения из анализа лишь увеличит коэффициенты регрессии предикторов в итоговой модели и не повлияет на клиническую интерпретацию результатов данное наблюдение оставлено в анализе.

## Оценка наличия чрезмерно влияющих наблюдений

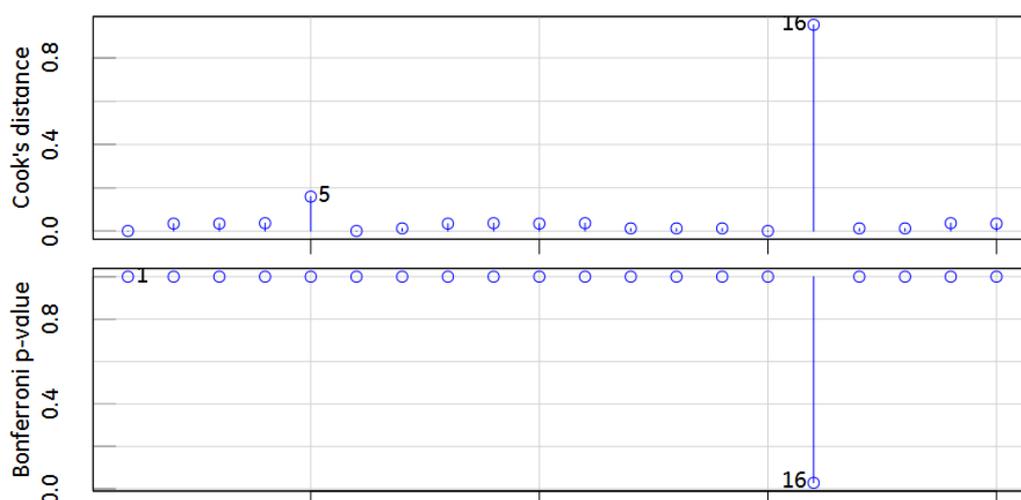


Рисунок 5.7 – Диаграмма расстояний «Cook» и соответствующих р значений для каждого из наблюдений в анализируемой выборке (относительно высокое значение для наблюдения №16)

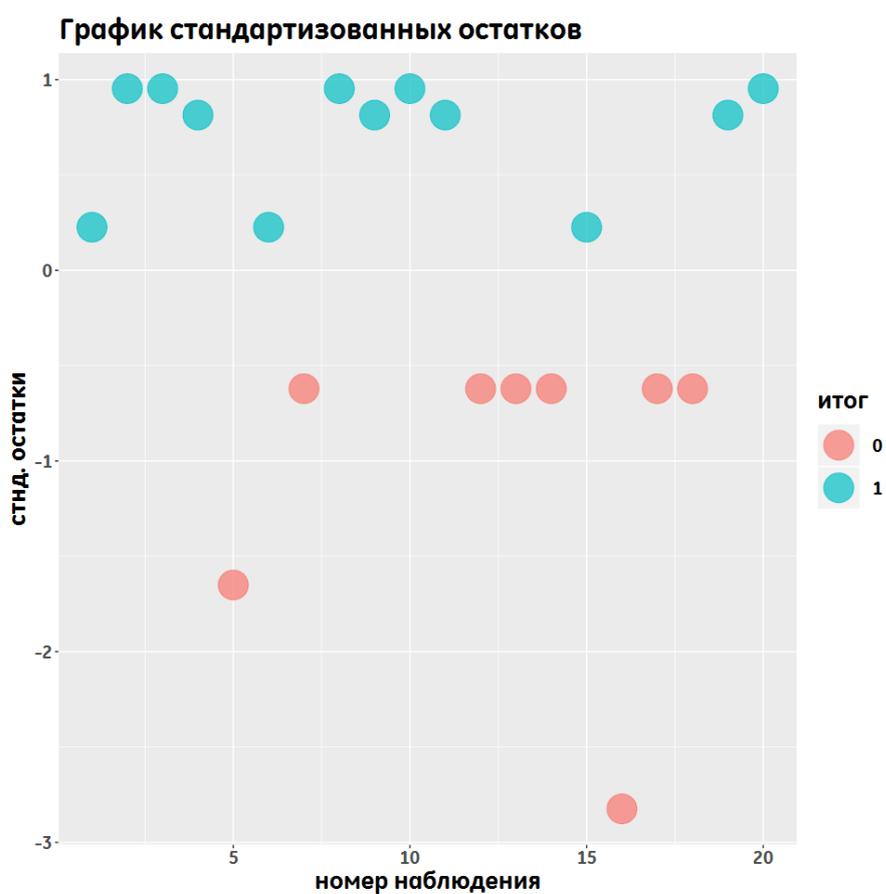


Рисунок 5.8 – График стандартизованных остатков для каждого из наблюдений в анализируемой выборке (относительно низкое значение для наблюдения №16)

Приемлемые результаты оценки адекватности и проверки допущений модели позволяют принять её к обсуждению.

Вывод модели: предикторами технической успешности антеградного лечения АС на основании проанализированных данных являются женский пол (ОШ = 12,09; 95% ДИ 1,21 – 316,68) и индекс массы тела пациента менее 23 (ОШ = 19,23; 95% ДИ 1,60 – 760,07) (рисунок 5.9).

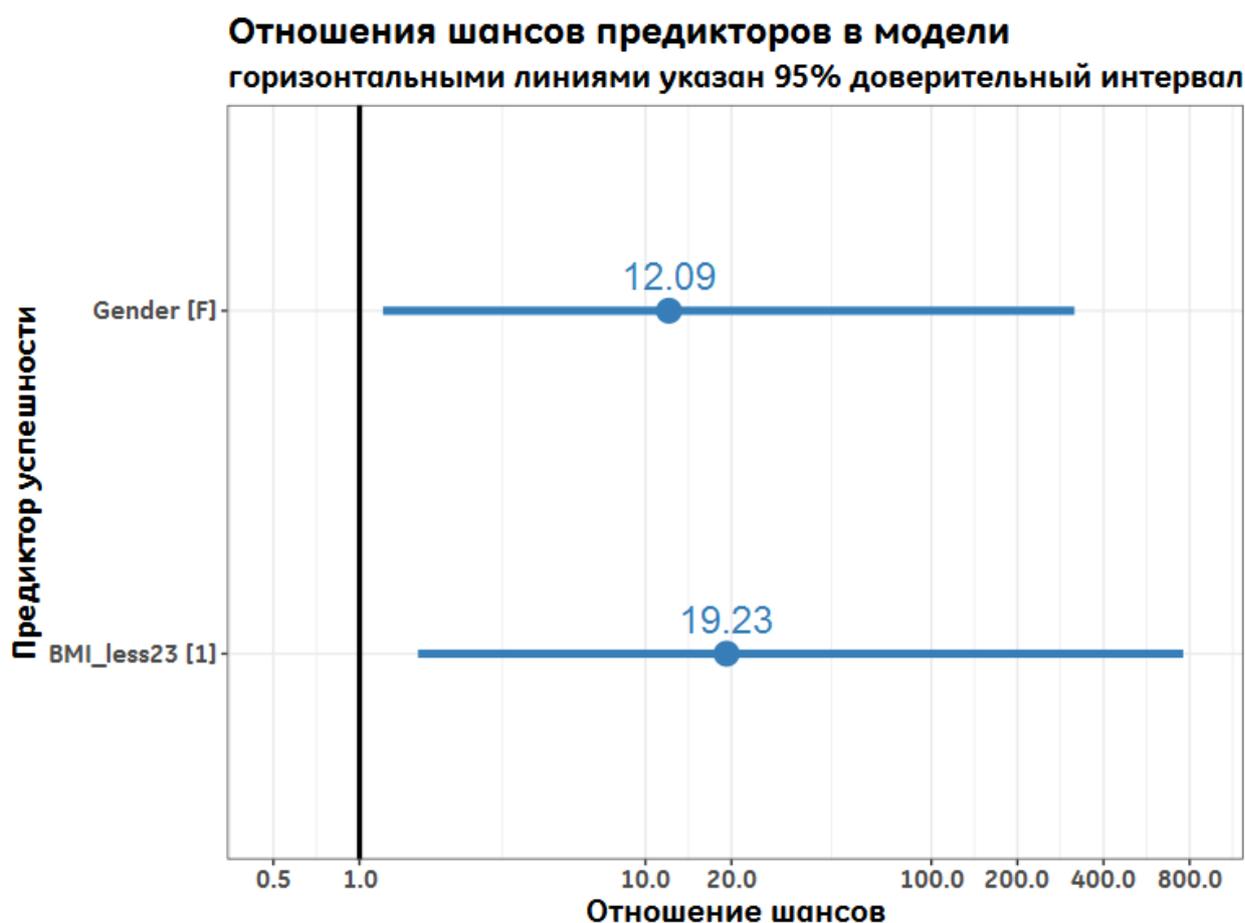


Рисунок 5.9 – Отношения шансов предикторов в многофакторной регрессионной модели, прогнозирующей успешность антеградного лечения АС (точкой указано ОШ для предиктора, горизонтальной линией – 95% ДИ)

П р и м е ч а н и я

1 Gender [F] – женский пол

2 BMI\_less23 [1] – индекс массы тела менее 23

Наибольшая расчетная вероятность успеха антеградного лечения АС, согласно полученной многофакторной модели бинарной логистической регрессии, отмечается у женщин с индексом массы тела менее 23, превышая 95%, в то время как для мужчин с ИМТ более 23 она составляет менее 20%. График ожидаемых вероятностей успеха представлен на рисунке 5.10.

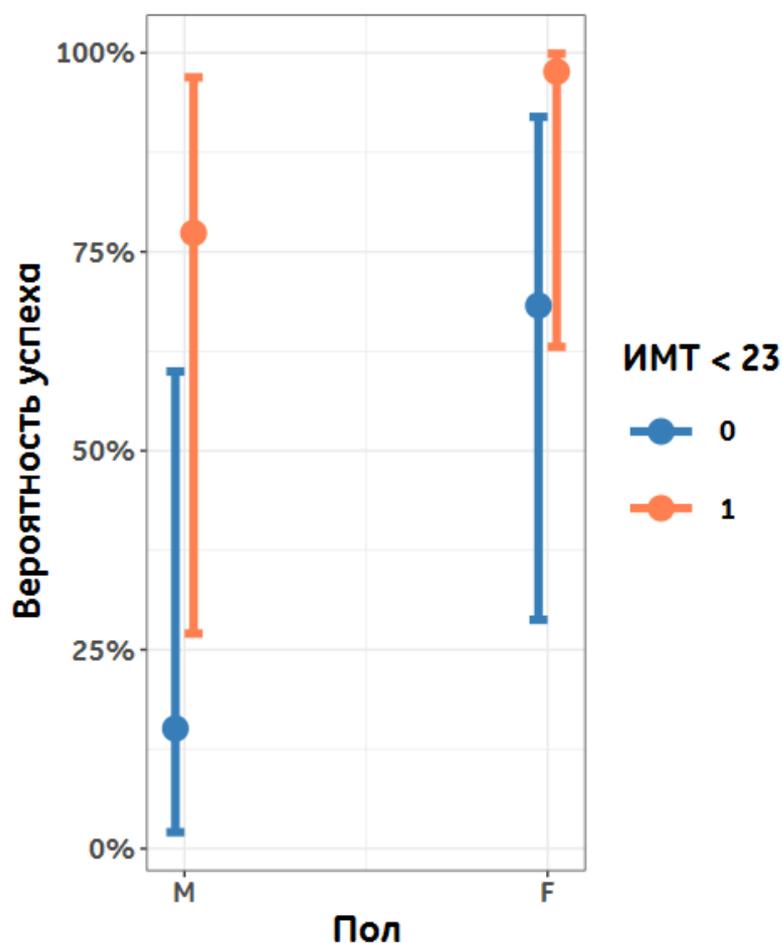


Рисунок 5.10 – Предсказанные моделью многофакторной регрессии вероятности технического успеха антеградного лечения АС (точкой указано ОШ для пациента с определенным набором предикторов, вертикальной линией – 95% ДИ)

П р и м е ч а н и я

1 М – мужской пол

2 F – женский пол

Применение методики антеградного лечения АС описано в клиническом примере номер 1.

### Клинический пример №1

Пациентка Г., 60 лет, поступила в клинику в октябре 2016 г. по поводу цирроза печени в исходе гепатита С класс А по Чайл-Пью, единичного очага гепатоцеллюлярной карциномы в S6 печени размером около 6мм, синдрома портальной гипертензии, асцита, варикозного расширения вен желудка 3ст. Пациентке в конце октября 2016 г. была выполнена трансплантация правой доли печени от живого близкородственного донора, при этом был сформирован один гепатикохоledoхоанастомоз. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. В феврале 2017 г. пациентка вновь поступила в клинику с жалобами на общую слабость, кожный зуд. По данным УЗИ было выявлено умеренное расширение желчных протоков трансплантата печени. По данным МРТ: отмечается расширение внутрипечёночных желчных протоков: просвет сегментарных протоков составляет 5-6 мм, протоков более мелкого порядка – 3 мм, просвет долевого протока – 9 мм, в области ворот печени (вероятно зона анастомоза) отмечается циркулярное сужение протока; ниже области стеноза отмечается колбообразное расширение холедоха до 14 мм, в средней трети имеется петлеобразный изгиб холедоха, диаметр просвета на основном протяжении 7-8 мм. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня прямого билирубина максимально до 27,9 мкмоль/л (норма 0-5 мкмоль/л), умеренное повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Пациентка взята в рентгенооперационную, где под контролем УЗИ и рентгеноскопии выполнена пункция желчных протоков трансплантата печени. При холангиографии выявлена окклюзия желчных протоков в месте их слияния и предполагаемого анастомоза, холедох не визуализировался.

Проводниками 0,038” и 0,014” пройдена зона окклюзии, проводники заведены в холедох; в холедох затем проведен гайд-катетер, и после визуализации анатомии желчных протоков и стриктуры (рисунок 5.11) выполнена ангиопластика зоны окклюзии баллоном на давлении 4 атм. в течение 5 минут (рисунок 5.12). При контрольной холангиографии отмечается расширение зоны поражения с 0мм до 3мм (рисунок 5.13). По обменному проводнику выполнена замена инструментов на дренаж «Cook» 10,2F, который заведен в холедох, сформирована петля «pig-tail» в дистальном отрезке дренажа (рисунок 5.14). При контрольной холангиографии визуализируется свободный

сброс контраста в желчные протоки, холедох и кишку. Дренаж фиксирован к коже, наложена асептическая повязка.

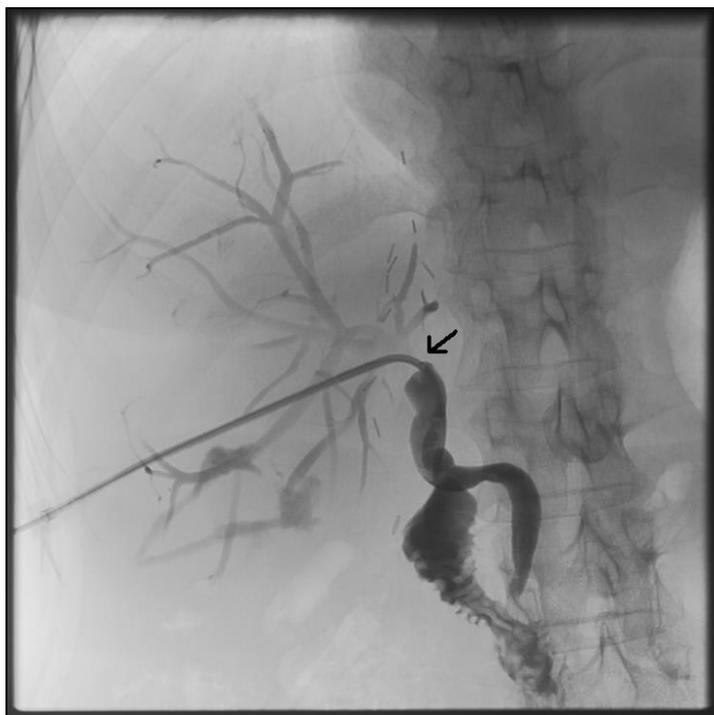


Рисунок 5.11 – Контрастирование холедоха после реканализации зоны стриктуры (указана стрелкой) гепатикохоледохоанастомоза

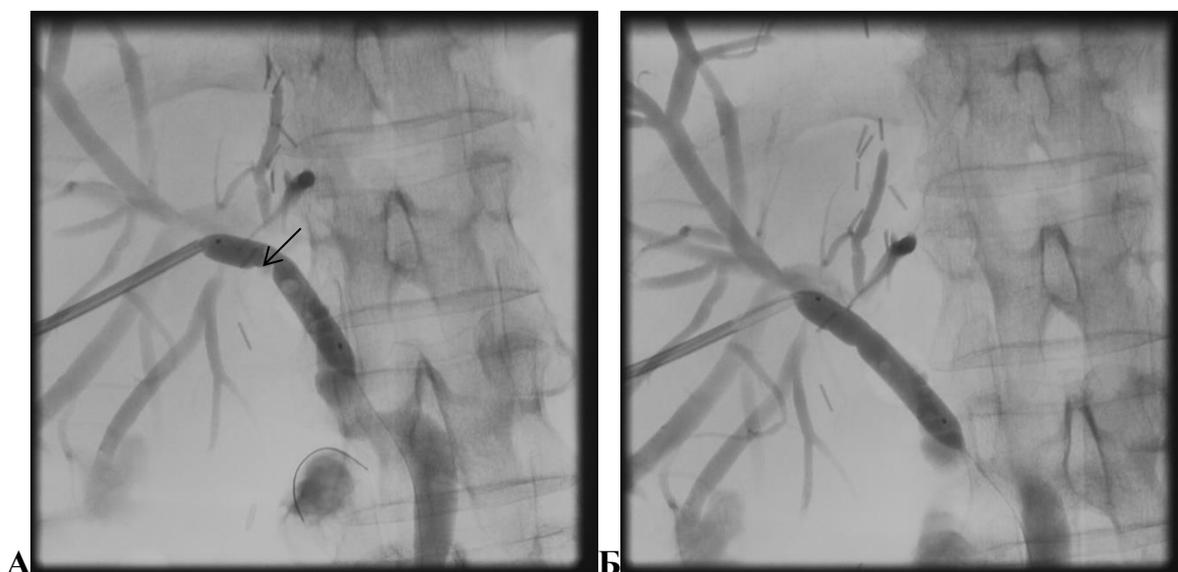


Рисунок 5.12 – Этапы пластики зоны стриктуры. А) «Перетяжка» на раздутом баллоне в зоне ригидного сужения (стрелка); Б) расправление баллона после увеличения давления

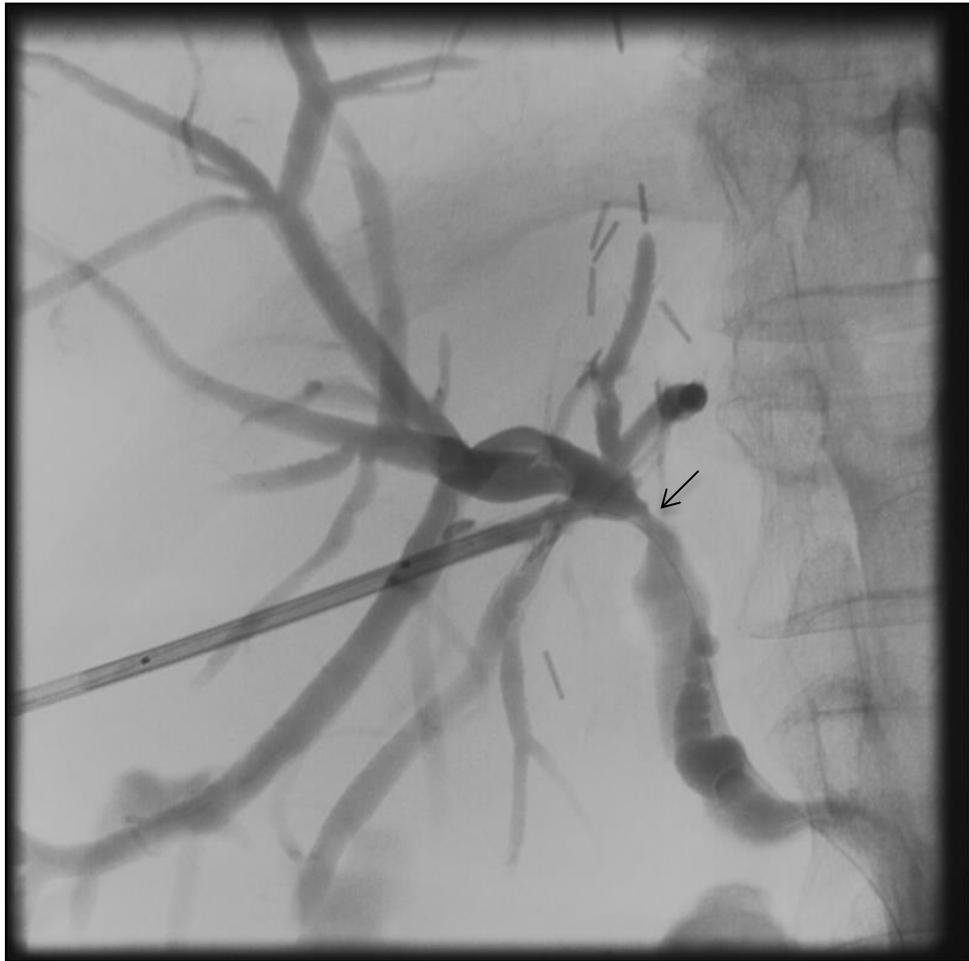


Рисунок 5.13 – Состояние после пластики зоны стриктуры; последняя расширена до 3мм (стрелка). Отмечается восстановление сброса из желчных протоков в холедох и кишку

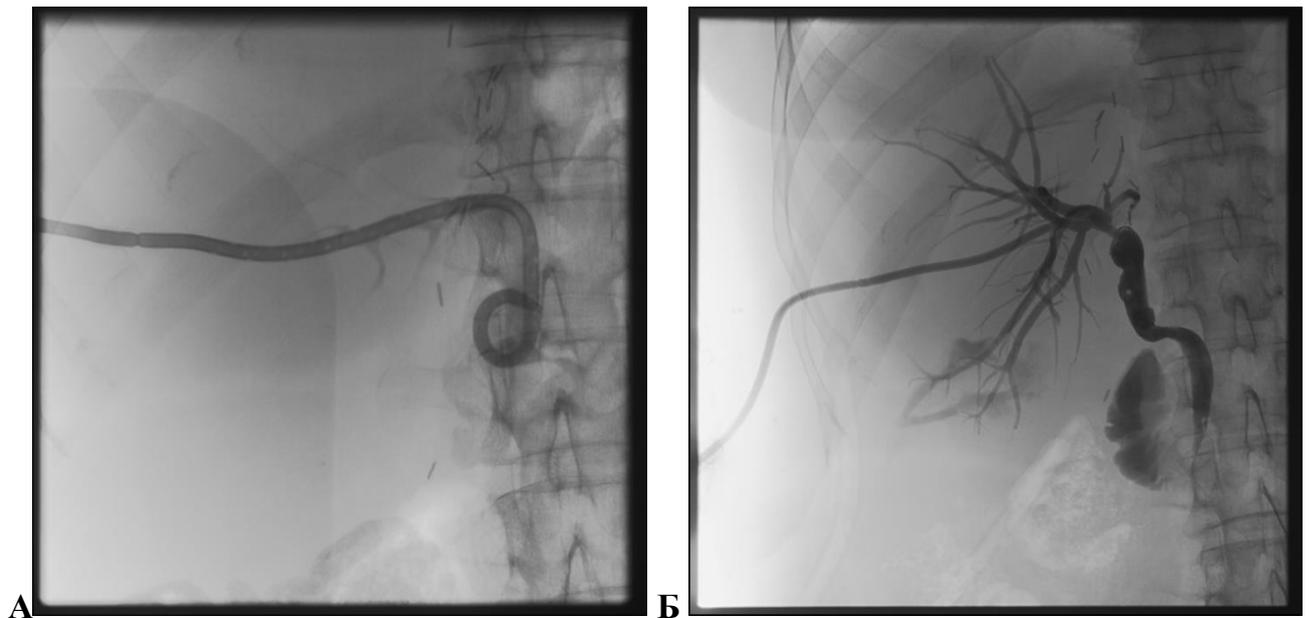


Рисунок 5.14 – Наружно-внутреннее каркасное дренирование через предшествующую зону стриктуры; установлен дренаж Cook 10,2F с концом «pig-tail» и замком «Mac-Loc».

А) Нативная рентгенография; Б) холангиография через дренаж

В раннем послеоперационном периоде отмечалось повышение уровня прямого билирубина до 64,8 мкмоль/л с последующей тенденцией к снижению; через 15 дней после выполнения вмешательства отмечалась нормализация уровня прямого билирубина до 5 мкмоль/л. Пациентка была выписана из стационара.

Через чуть более одного месяца после выполнения вышеуказанного вмешательства пациентка поступила в клинику для продолжения лечения. Без технических особенностей была выполнена повторная баллонная пластика АС и замена установленного ранее дренажа диаметром 10,2F на новый дренаж «pig-tail» диаметром 12F в ту же позицию (рисунок 5.15). В контрольных анализах уровень прямого билирубина сохранялся в пределах нормы (3,8-4 мкмоль/л).



Рисунок 5.15 – Через ранее выявлявшуюся зону стриктуры установлен дренаж 12F в качестве внутреннего стента. Холангиография через дренаж

Пациентка выписана и затем вновь госпитализирована ещё через 2,5 месяца с целью решения вопроса о возможности удаления наружно-внутреннего каркасного дренажа. Дренаж был экстернализован (дистальный конец дренажа подтянут из холедоха в желчные протоки трансплантата печени). При этом в контрольных анализах в течение недели после экстернализации дренажа уровень прямого билирубина был в пределах нормы (в среднем 3 мкмоль/л), уровень трансаминаз также находился в пределах нормы, уровень щелочной фосфатазы наблюдался на верхней границы нормы. Дренаж был извлечен. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара. При динамическом лабораторном контроле в течение четырех месяцев после удаления дренажа уровни прямого билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы и прочих биохимических показателей находились в пределах нормы.

Резюмируя, у пациентки со стриктурой зоны гепатикохоледохоанастомоза после ТПДПЖД удалось добиться стойкой дилатации стриктуры с нормализацией показателей функции печени миниинвазивным щадящим методом, используя антеградный чреспеченочный доступ, что позволило избежать технически сложной открытой операции по реконструкции зоны анастомоза желчных протоков трансплантата печени в условиях выраженного спаечного процесса в области ворот печени.

В случае безуспешности антеградной попытки лечения посттрансплантационной билиарной анастомотической стриктуры следует прибегать к открытой операции, как в случае, описанном в клиническом примере номер 2.

### **Клинический пример №2**

Пациент А., 46 лет, поступил в клинику с диагнозом: цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (класс С по Чайлд-Пью), синдром портальной гипертензии, печеночная энцефалопатия 1-2 степени.

Пациенту была выполнена ТПДПЖД (донор – женщина 36 лет), при этом трансплантат имел два рядом расположенных желчных протока, и на этапе билиарной реконструкции была выполнена их объединительная дуктопластика с последующим формированием бигепатикохоледохоанастомоза непрерывным швом мононитью Surgipro 7/0. Послеоперационный период осложнился формированием желчного подтекания через 2,5 месяца с формированием ограниченного скопления в левом поддиафрагмальном пространстве, которые под УЗ и рентгеноскопическим контролем

было дренировано (рисунок 5.16). Через 14 дней, после прекращения поступления желчного отделяемого дренаж был удален, пациент был выписан из клиники.

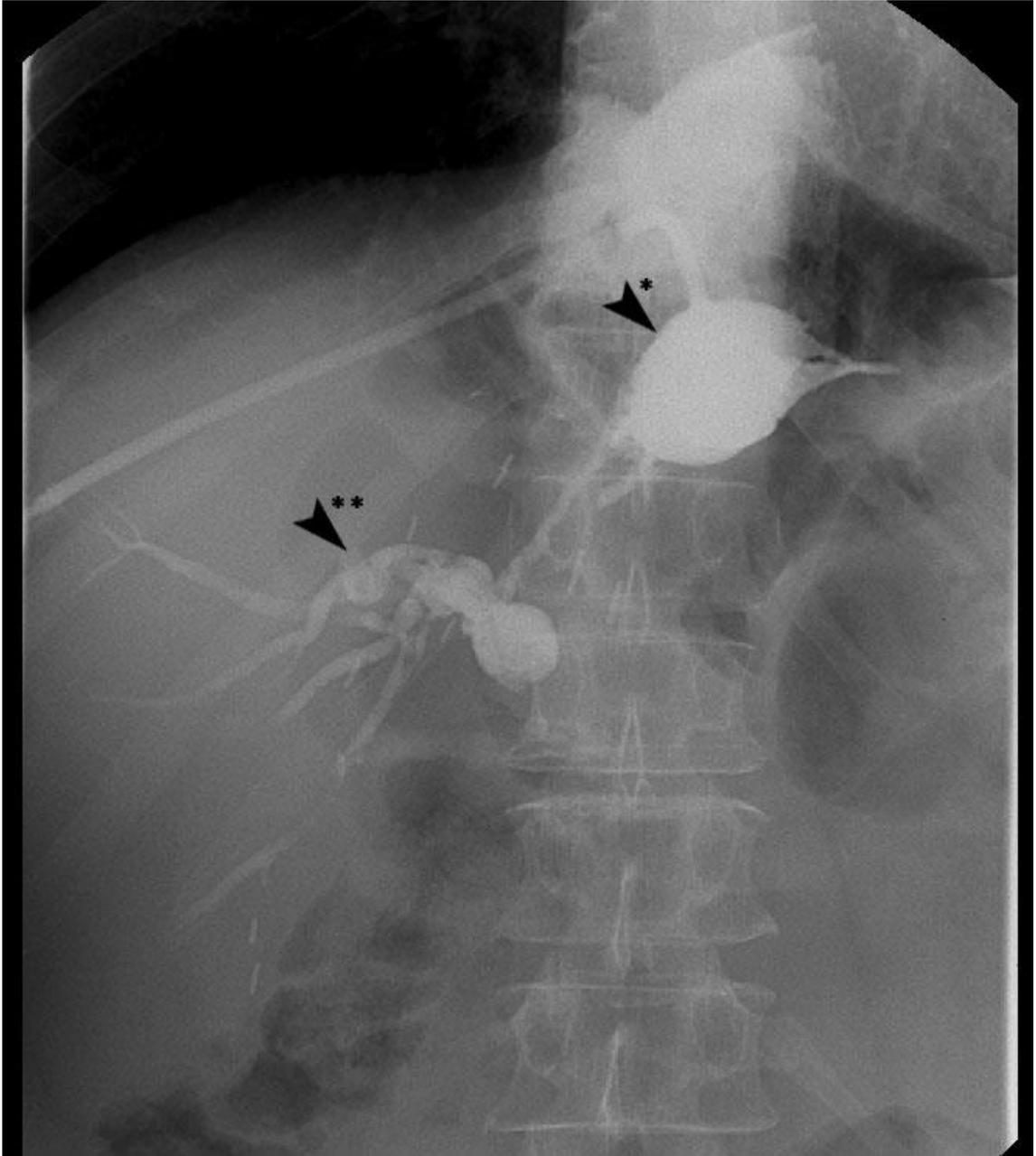


Рисунок 5.16 – Фистулография через дренаж, установленный в ограниченном жидкостном скоплении в поддиафрагмальном пространстве: визуализируется контрастирование полостного образования (стрелка\*), сообщающегося с желчными протоками трансплантата печени (стрелка\*\*)

Через 4,5 месяца пациент обратился в клинику с жалобами на кожный зуд, общую слабость и желтушность кожных покровов. При этом в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание увеличение уровня прямого билирубина до 54 мкмоль/л

(общий билирубин - 66,5 мкмоль/л), АлАТ и АсАТ до 261 и 133,5 Е/л соответственно, гамма-глутаминтрансферазы до 1613 Е/л и щелочной фосфатазы до 853 Е/л. По данным УЗИ брюшной полости было выявлено расширение внутрипеченочных желчных протоков до 5мм, прочие показатели, в т.ч. скоростные показатели сосудов печени были в пределах нормы. По данным КТ в воротах печени определялся выраженный рубцово-спаечный процесс с вовлечением области бигепатикохоледохоанастомоза и расширение желчных протоков трансплантата печени до 4-7мм (рисунок 5.17). Аналогичные данные визуализировались по данным МРТ исследования, при этом, по результатам MRCP, отмечалось локальное выпадение мр-сигнала желчных протоков на уровне ворот печени в зоне предполагаемого анастомоза.



Рисунок 5.17 - КТ брюшной полости, коронарная проекция, режим MinIP.

Визуализируются расширенные желчные протоки трансплантата печени с признаками стриктуры в зоне предполагаемого билиарного анастомоза (стрелка)

В связи с этим пациент был взят в рентгенооперационную, где под контролем УЗИ и рентгеноскопии был пунктирован сегментарный желчный проток выполнена прямая холангиография: при контрастировании визуализируются расширенные протоки

трансплантата печени с окклюзией в зоне предполагаемого бигепатикохоледохоанастомоза, сброса через зону окклюзии и контрастирования холедоха нет (рисунок 5.18). Было предпринято несколько попыток провести проводники различных модификаций, в т.ч. гидрофильные, через зону поражения - безуспешно. Выполнено наружное дренирование вышеуказанных протоков.



Рисунок 5.18 - Прямая холангиография. Визуализируется анастомотическая стриктура в области бигепатикохоледохоанастомоза, сброса контрастного вещества в холедох не отмечается

Через 14 дней предпринята вторая попытка антеградной реканализации анастомотической билиарной стриктуры. При этом было восстановлено незначительное антеградное контрастирование холедоха, однако визуализировалось и распространение контрастного препарата из зоны билиарного анастомоза вне протоковой системы печени (рисунок 5.19). Завести проводники различных модификаций через зону поражения в

дистальные отделы холедоха не удалось. На этом операция была завершена сохранением наружного дренирования. Принято решение об открытой билиарной реконструкции.

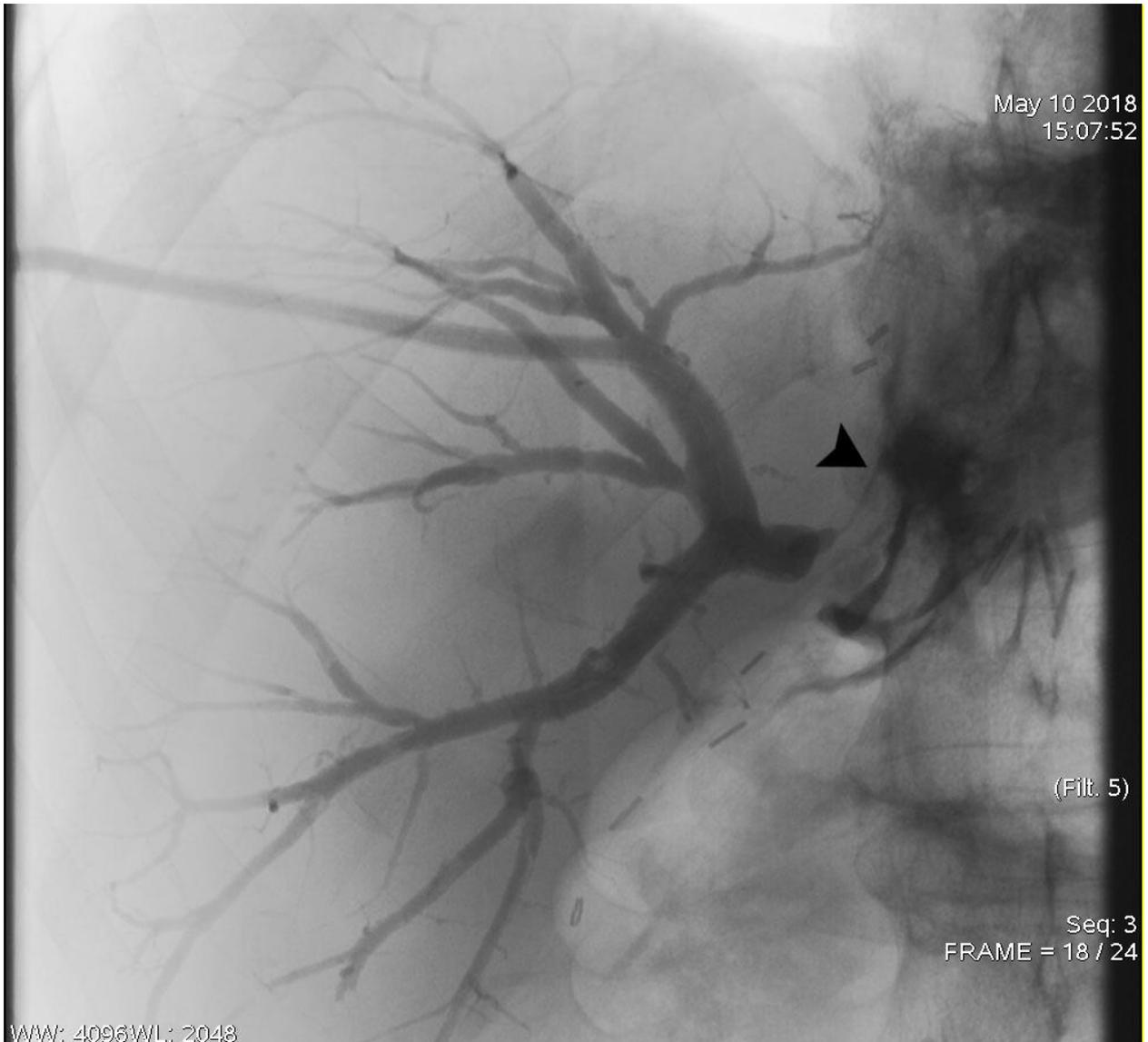


Рисунок 5.19 - Прямая холангиография после неудачных попыток реканализации анастомотической стриктуры. Отмечено распространение контрастного вещества вне протоковой системы печени

Через несколько дней, после предоперационной подготовки, было выполнено: адгезиовисцеролиз, снятие бигепатикохоледохоанастомоза, резекция холедоха, формирование тригепатикоэнтероанастомоза на петле тонкой кишки по Ру с отдельным дренированием желчных протоков через подвешную холангиоэнтеростому, формирование энтероэнтероанастомоза, дренирование брюшной полости.

Период наблюдения за пациентом после открытого хирургического лечения билиарной анастомотической стриктуры составил два года. За данный период наблюдения рецидива стриктуры не наблюдалось, биохимические показатели крови в течение периода наблюдения находятся в пределах нормы.

Таким образом, общий технический успех чрескожного чреспеченочного метода лечения АС после ТПДПЖД составил 60%. При этом уровень технического успеха был сопоставим в случае одномоментной с первичным дренированием желчных протоков попытке лечения с вариантом, когда попытка реканализации стриктуры выполнялась отсрочено через установленный ранее дренаж. Выявленными факторами, негативно влияющими на техническую успешность антеградного вмешательства по поводу АС, явились мужской пол реципиента и индекс массы тела более 23.

## ГЛАВА 6

### **БИЛИАРНЫЕ АНАСТОМОТИЧЕСКИЕ СТРИКТУРЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО ДОНОРА – ВОЗМОЖНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (обсуждение результатов)**

Выбор метода билиарной реконструкции при ТПДПЖД определяется множеством факторов и зачастую она не может быть спланирована заранее, даже при наличии данных исходной МРХПГ донора. Исходя из работы K.S. Chok с соавт. (2019 г.) тип билиарной анатомии донора не влияет на исходы трансплантации печени и не должен быть критерием отбора или исключения потенциальных доноров [122]. Состояние анастомозируемых протоков, их количество, диаметр, взаиморасположение и множество других факторов влияют на выбор оптимального для данного конкретного случая метода билиарной реконструкции, являясь наиболее «творческим» и вариативным этапом трансплантации правой доли печени от живого родственного донора. В результате проведенной исследовательской работы, при анализе данных 255 ТПДПЖД в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, было выявлено 36 уникальных типов билиарной реконструкции, и теоретически это количество может быть выше. Такая вариативность видов билиарной реконструкции требует их четкой классификации и кодирования, как в научных, так и в практических целях.

Общепризнанная стандартизованная техническая классификация типов билиарной реконструкции при ТПДПЖД отсутствует, а предложенные в литературе варианты классификации билиарных анастомозов либо не отражают всех их характеристик, либо не включают в себя ряд редких вариантов [40; 77; 102; 115].

Классификацию билиарной реконструкции на основе данных о количестве желчных протоков в трансплантате и типа желчеотведения предложили M.L. Melcher с соавт. [102]. Также в отдельную группу в данной классификации были выделены анастомозы с использованием протоков высокого порядка. Недостатком классификации Melcher является отсутствие в ней фактора объединительной дуктопластики, а также отсутствие комбинированного варианта желчеотведения. Схожую классификацию предложили G. Icoz с соавт. [76], однако, в отличие от предыдущей, в ней были включены данные о количестве сформированных анастомозов, а также предложена

система кодирования билиарной реконструкции (например, «3/1 R-Y» обозначает 3 протока в трансплантате с одним наложенным гепатикоеюноанастомозом).

Классификация Т. Ishiko с соавт. [126] также основывается на количестве протоков в трансплантате и варианте желчеотведения, причем в ней отмечен и комбинированный вариант, однако её недостатком является рассмотрение лишь вариантов с 1 и 2 протоками трансплантата, а также отсутствие прочих технических нюансов билиарной реконструкции. Плюсом работы Т. Ishiko является указание на ситуацию с общей площадкой двух желчных протоков и определение такого варианта в группу двух желчных протоков.

Систему краткого кодирования методов билиарной реконструкции предложили F.C. Paes-Barbosa с соавт. [265] в своем мета-анализе. Однако их код является лишь аббревиатурой от полного наименования анастомоза и не учитывает многие технические аспекты. Так, например, «EECCwoD» обозначает холедохо-холедохостомию конец-в-конец без дренирования (end-to-end choledochcholedochostomy without drainage), «RYHJwD» - гепатикоеюностомия с отключенной по Ру петель кишки с дренированием (Roux-en-Y hepaticojejunostomy with drainage). Плюсом данной системы кодирования является указание на факт использования интраоперационного трансанастомотического дренирования анастомоза.

Наиболее, на наш взгляд, полную из ранее предложенных классификаций билиарной реконструкции с собственной системой кодирования представили Т.В. Baker с соавт. [77]. В работе данных авторов учитывается и количество протоков в трансплантате, и метод желчеотведения, в т.ч. комбинированный, и фактор использования протоков высокого порядка, а также объединительной дуктопластики. Однако система классификации и кодирования билиарной реконструкции Baker не учитывает вариант использования дуктопластики при наличии трех и более протоков трансплантата, не учитывает вариант реконструкции при наличии общей площадки нескольких желчных протоков, не отражает, какой конкретно проток высокого порядка реципиента использовался для реконструкции и имеет другие недостатки.

Стоит отметить и работу Т.-S. Lin с соавт. [130], которые предложили классифицировать методы билиарной реконструкции при наличии двух протоков в трансплантате на 4 типа:

- 1) дуктопластика двух протоков с объединением их в единую площадку и формированием одного анастомоза с протоком или кишкой реципиента;
- 2) формирование двух отдельных анастомозов или с протоками или с кишкой реципиента;
- 3) формирование двух отдельных анастомозов, один – с протоком, другой – с кишкой реципиента; данный метод используется при большом расстоянии между двумя протоками, когда при этом имеется лишь один подходящий для наложения анастомоза проток реципиента;
- 4) формирование двух отдельных анастомозов с одним протоком реципиента, когда, например, один анастомоз выполняется конец-в-конец, а другой - конец-в-бок.

Однако очевидны недостатки данной классификации, заключающиеся в том, что она актуальна лишь для реконструкции двух желчных протоков, а также в отсутствии выделения группы протоков высокого порядка.

Во всех указанных классификациях отсутствует четкое разъяснение определения количества протоков в трансплантате в ситуации с наличием общей площадки нескольких протоков трансплантата, а также ситуации с пересечением протока в непосредственной близости от слияния нескольких протоков.

В нашей работе была предложена система классификации и кодирования анастомозов, которая позволяет в краткой форме отразить все основополагающие параметры: количество желчных протоков в трансплантате, количество сформированных анастомозов, вариант желчеотведения, использование протоков высокого порядка и объединительной дуктопластики. То есть данная система кодирования учитывает все потенциальные анатомические факторы риска развития билиарных осложнений. Кроме того, предлагаемая нами система обозначения позволяет в краткой и интуитивно понятной форме хранить достаточно полное описание билиарной реконструкции без потери информации о деталях, что облегчает работу при формировании групп пациентов для анализа, позволяет корректно объединять данные различных исследований для проведения мета-анализов.

Высокая частота нестандартных вариантов билиарной анатомии выражается в большом количестве трансплантатов с наличием нескольких протоков, что делает билиарную реконструкцию при ТПДПЖД технически сложной и вариабельной [180].

Поэтому значимым техническим аспектом данного этапа трансплантации является количество желчных протоков в графте, требующих реконструкции. Исходя из хирургической анатомии печени по С. Couinaud можно сделать вывод, что единственный желчный проток в трансплантате правой доли печени встречается лишь в 50% случаев, в оставшейся половине случаев стоит ожидать множественный характер протоков [107]. По данным S.-G. Lee при трансплантации правой доли печени в 50,7% случаев имеется единственный проток в графте, в 46% случаев – 2 протока, в 3,1% случаев – три протока и четыре протока в 0,1% случаев [175]. По данным T.-S. Lin с соавт.: 1 проток – 75,5%, 2 протока – 23%, 3 протока – 1,5% [250]. По данным S.A. Shah с соавт.: 1 проток – 49%, 2 протока – 44% и 3 протока – 7% случаев [83].

По результатам анализа собственных данных в большей части трансплантатов (67,5%) наблюдалось наличие множественных желчных протоков, требующих реконструкции: превалировал вариант с двумя протоками в трансплантате (51,8%) над вариантом с наличием одного протока (32,5%), а вариант с тремя и более протоками мы отметили лишь в 15,7% случаев. Большее количество трансплантатов с двумя устьями протоков в собственной практике вероятно связано со следующим факторами: 1) мы не отсеиваем потенциальных доноров на основании их билиарной анатомии; 2) в приоритете всегда стоит безопасность донора, поэтому, например, в ситуации со слиянием правого заднего и правого переднего желчных протоков вблизи левого долевого мы отступаем от него на некоторое расстояние, формируя два устья, несмотря на возможность отсечь ближе к левому долевному протоку, получив одно устье, однако имея при этом и более высокий риск билиарных осложнений у донора (рисунок 2.1); 3) ситуацию с общей площадкой устьев двух (или более) желчных протоков мы рассматриваем как трансплантат с наличием двух (или более) протоков, несмотря на то, что в итоге формируется единый анастомоз (рисунок 2.2). Статистически значимой разницы в частоте возникновения АС в группах пациентов, кому выполнялась пересадка трансплантата с одним желчным протоком, с двумя протоками и с тремя и более протоками выявлено не было ( $p=0,9$ ).

Согласно данным D. Kollmann с соавт. при множественном характере протоков в трансплантате ГЕ используется значительно чаще (в 77% случаев), чем ГГ [180]. Согласно собственным данным при множественности протоков чаще использовался ГГ - в 56,4% случаев билиарной реконструкции с несколькими протоками в трансплантате, в

то время как ГЕ – в 39,5% случаев и комбинированный вариант – в оставшихся 4% случаев, но тем не менее, доля ГЕ увеличивалась с увеличением количества протоков в трансплантате.

Билиарная реконструкция в случае, если анатомия желчных протоков донора предполагает получение нескольких устьев в трансплантате, может быть выполнена путем формирования нескольких отдельных анастомозов или путем дуктопластики с объединением в единую площадку и последующим формированием единого анастомоза, а также может быть применена техника, описанная Sheng Ye с соавт. (иссечение участка левого долевого протока донора при анатомическом типе IV по Nakamura с последующей дуктопластикой у донора) [270].

При множественном характере протоков в трансплантате дуктопластика с объединением протоков в единую площадку нами была выполнена в 31 (12% от всех операций) случаях. После дуктопластики в основном (в 67,7% случаев) формировался гепатикогепатикоанастомоз (ГГ) и лишь в 32,3% случаев – гепатикоеюноанастомоз (ГЕ). Частота развития АС в группах с использованием и без использования объединительной дуктопластики статистически значимо не отличалась ( $p=0,5$ ), что соответствует данным мировой литературы [74; 181; 182].

По данным S.-G. Lee при трансплантации правой доли печени с наличием двух отдельных протоков лишь в 38,7% случаев возможна их дуктопластика с объединением, а в оставшихся случаях требуется формирование отдельных анастомозов [175]. Само же количество сформированных анастомозов в литературе большинством авторов не расценивается как фактор риска развития билиарных осложнений [180; 181]. Количество сформированных анастомозов по очевидным причинам в нашем исследовании было меньше, чем количество протоков в трансплантате. Один анастомоз при билиарной реконструкции был сформирован в 193 случаях (75,7%), два анастомоза – в 53 случаях (20,8%) и три и более анастомоза – в 9 случаях (3,5%).

Множественность протоков в трансплантате по данным современной литературы не рассматривается, как фактор риска билиарных осложнений после ТПДПЖД [121; 180; 181]. Собственные данные в целом согласуются с этим, однако при множественном характере протоков в трансплантате мы зарегистрировали увеличение частоты развития БП после формирования гепатикогепатикоанастомоза ( $p=0,03$ ). При формировании

гепатикоеюноанастомоза такой тенденции не обнаружено. Также не выявлено разности в частоте развития АС в зависимости от количества протоков ни при ГГ, ни при ГЕ. В целом, без учета типа желчеотведения, множественность протоков при билиарной реконструкции не влияла на частоту БО. Учитывая, что при более детальном анализе факторов риска развития АС наличие билиарного подтекания в ПТП явилось значимым фактором (ОР 5.00; 95% ДИ 1.95 - 12.79;  $p < 0,001$ ) следует ожидать и опосредованное повышение риска развития анастомотических стриктур при формировании ГГ с наличием нескольких протоков в трансплантате.

Первый опыт использования анастомоза по типу ГГ при ТПДПЖД по данным литературы принадлежит М.Е. Wachs с соавт (1998 г.) [35]. Однако уже через 4 недели было отмечено развитие АС и была выполнена повторная реконструкция с формированием ГЕ с отключенной по Ру петель кишки. С течением времени, с наработкой опыта и пониманием технических нюансов ГГ при ТПДПЖД, такой тип анастомоза начал набирать популярность и на сегодняшний день используется даже при первичном склерозирующем холангите, считавшимся ранее противопоказанием к формированию такого типа анастомоза [73; 127; 129; 245]. На современном этапе непосредственные и отдаленные результаты ТП при формировании ГЕ и ГГ стали схожи при сохранении всех плюсов последних, что стало возможно благодаря отработанным нюансам хирургической техники их формирования. Так в современной работе M.S. You с соавт. (2019 г.) показано соотношение ГГ и ГЕ при ТПДПЖД 94,4% и 5,6% соответственно [208]. В крупном мета-анализе N. Akamatsu с соавт. представлены данные, показывающие значительно более частое использование ГГ как при ТП от трупного (92% случаев), так и от живого донора (70% случаев) [38]. В мета-анализе K.S.H. Chok с соавт. доля ГГ при трансплантации печени от живого донора также составила около 70%, а доля комбинированного варианта билиарной реконструкции, когда у одного реципиента используются оба типа анастомозов, составила лишь 0,9% [96]. В работе S. Zhang с соавт. доля ГГ при ТПЖД составила 60% [71]. Наши собственные данные коррелируют с данными литературы: в 61,6% случаев нами использовался ГГ, а ГЕ лишь в 35,7% случаев. Доля комбинированного варианта билиарной реконструкции у нас составила 2,7%, что коррелирует с данными центра «Асан» (Сеул, Южная Корея), где комбинированный вариант использовался также в около 3% случаев [175].

Как было сказано в главе 1, сравнивая два данных типа анастомоза с точки зрения билиарных осложнений, различные авторы получают противоречивые данные, как указывающие на более высокую частоту АС при гепатикогепатикоанастомозе, так и опровергающие данное утверждение. Частота развития АС, согласно результатов данного исследования, в группах с формированием ГГ, ГЕ и комбинированного типа анастомоза статистически значимо не отличалась ( $p=0,15$ ). Различий в частоте БП также не было выявлено ( $p=0,24$ ). Таким образом, тип желчеотведения при билиарной реконструкции по результатам анализа не отражался на частоте БО, что согласуется с данными литературы [96; 102; 236]. Лишь обращает на себя внимание тенденция к более высокой частоте АС в группе ГГ относительно ГЕ без достижения уровня статистической значимости ( $p=0,06$ ). Факт более высокой частоты АС при использовании ГГ описан в литературе [38; 53; 158].

Отдельно стоит отметить использование протоков высокого порядка (пузырный проток, правый или левый долевой желчный проток реципиента) (high biliary radicals в англоязычных источниках) при формировании гепатикогепатикоанастомоза, что широко освещено в современной литературе [77; 267; 270]. Данные протоки при реконструкции в нашем исследовании использовались в 43 случаях (16,9% от всех выполненных ТП, 27,4% от всех ГГ). При этом выявлена тенденция к увеличению частоты АС в группе использования протоков данного типа при билиарной реконструкции ( $p=0,08$ ).

Временное трансанастомотическое наружное дренирование той или иной модификацией дренажа было выполнено при 92 (36%) реконструкциях: в 15,3% случаев при формировании ГГ, в 70,3% случаев при ГЕ и в 57,1% случаев при комбинированном типе анастомоза. При этом различия в частоте стриктур в группах с использованием и без использования временного наружного дренирования анастомоза не выявлено ( $p=0,9$ ).

До сих пор в мире при ТПЖД сохраняется достаточно высокая частота билиарных осложнений в целом и анастомотических стриктур в частности и связанных с ними рисков не только для реципиента, но и для донора; более того, потерю трансплантата реципиентом можно приравнять к потере доли печени донором [16; 104]. По актуальным данным зарубежных исследователей частота АС после трансплантации правой доли печени от живого донора в среднем составляет 13% - 31% [96; 208; 226;

257]. N. Akamatsu и соавт. в одном из наиболее крупных мета-анализов, включившем результаты 2812 ТПДПЖД, сообщают о частоте билиарных АС 19% [38]. В собственной серии наблюдений частота билиарных АС была существенно ниже – менее 10% (9,7%). Вероятно это обусловлено сложившейся прецизионной хирургической техникой билиарных реконструкций, их выполнением наиболее опытными хирургами, а также рутинным использованием ряда описанных в литературе хирургических приемов, направленных на сохранение адекватного кровоснабжения анастомозируемых протоков: максимальное сохранение перидуктальных тканей с сосудистым сплетением при диссекции, выделение протоков острым путем без использования электрокоагуляции, перпендикулярное рассечение протока, оценка артериального кровотока в протоке по характеру кровотоковости по линии его рассечения, использование микрохирургической техники [19; 25; 31; 32; 144; 145; 171; 199; 250; 253; 266].

Накопленный в клинике опыт, регулярность и ежегодное количество выполняемых трансплантаций, так называемая «кривая обучения», безусловно, отражается на частоте билиарных осложнений [54]. Сопоставляя частоту развития АС в трех группах операций (первые 70, вторые 70 и последние 67), мы не обнаружили статистически значимых различий ( $p=0,6$ ). Это объясняется тем, что к моменту старта программы родственной трансплантации печени в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России ведущие хирурги имели обширный персональный опыт как сложных резекций печени, так и иных обширных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны, рутинно требующих выполнения сложных сосудистых и билиарных реконструкций. Интенсивная нетрансплантационная хирургическая активность клиники позволяет специалистам осваивать, тренировать и поддерживать все необходимые хирургические навыки для участия в программе трансплантации печени.

Трансплантация правой доли печени от живого донора считается одним из наиболее сложных хирургических вмешательств, и во многом это обусловлено трудностью обеспечения адекватного и надежного отведения желчи от трансплантата [95]. Часто решение о выборе метода билиарной реконструкции принимается непосредственно во время операции исходя из множества факторов: исходное заболевание реципиента, состояние и адекватность кровоснабжения желчных протоков, их количество, диаметр, удаленность и взаиморасположение в трансплантате и т.д. При

этом K.S. Chok и соавт. показали, что при любых вариантах анатомии желчной системы донора и технически грамотном подходе можно добиться сопоставимых с «классической» билиарной анатомией результатов, в том числе и в плане билиарных осложнений [122]. То есть, хирург, выполняющий ТПДПЖД должен быть готов к любому варианту билиарной архитектоники трансплантата. Отсюда вытекает мнение K.S. Chok с соавт. о нецелесообразности рутинного использования предоперационной МРХГ у донора, которая на сегодняшний день в ряде крупных трансплантационных центров выполняется селективно [122].

Данные литературы о влиянии технических особенностей билиарной реконструкции на риск развития АС, как было указано в первой главе, крайне противоречивы.

В мировой литературе нет единого мнения по вопросу связи количества протоков трансплантата с риском развития билиарных осложнений. В одной из первых работ, посвященных анализу влияния ряда технических факторов билиарной реконструкции на билиарные осложнения G. Icoz с соавт. не отметили увеличения частоты стриктур или подтеканий при наличии более одного протока в трансплантате [76]. Однако своё исследование они основывали на результатах лишь 50 ТПДПЖД. Наличие множественных протоков в трансплантате, вне зависимости от количества формируемых анастомозов, многие авторы выделяют как фактор риска развития АС [62; 110; 140; 144; 226]. Отдельно стоит упомянуть крупное исследование S.-G. Lee на базе одного из наиболее опытных центров трансплантации печени в мире (медицинский центр Асан, Сеул, Ю.Корея), где показаны данные о значимом увеличении частоты анастомотических стриктур при множественности протоков, при этом при наличии 3-х протоков развитие АС отмечено в 70% случаев [175]. В то же время множество авторов не выявили влияния количества протоков в трансплантате на риск развития билиарных осложнений в целом и стриктур в частности [102; 121; 180–182; 241]. По результатам собственных данных количество протоков в трансплантате не различалось в группах реципиентов с наличием и отсутствием АС ( $p=0,93$ ), не было важным фактором и согласно данным алгоритма «случайного леса». Также данный фактор не оказывал влияния и на риск развития билиарных подтеканий по данным однофакторной модели бинарной логистической регрессии ( $p=0,33$ ). Группа южнокорейских хирургов в своей работе проанализировала результаты 488 ТПДПЖД и показала значимое увеличение

частоты АС в случае срочной трансплантации (UNOS I или ПА [279]) (ОР 2,0; 95% ДИ 1,16–3,44;  $p=0,012$ ) [163]. Авторы связывают данный факт именно с тем, что они не имели достаточных сведений о билиарной анатомии донора перед трансплантацией и не использовали каких-либо критериев отбора на её основании. Вместе с тем, К.S. Chok с соавт. в недавней своей работе показали, что анатомия желчной системы донора не влияет на риск развития АС после ТПДПЖД [122]. Отсюда можно заключить, что вариантная анатомия желчной системы донора, выражающаяся в первую очередь в количестве желчных протоков в трансплантате, не должна являться противопоказанием к ТП, при условии, что оперирующая бригада хирургов имеет значительный опыт и готова к любой ситуации при билиарной реконструкции.

Неоднозначен вопрос влияния наличия множественных билиарных анастомозов на частоту развития АС. Ряд исследований не выявил статистически значимого влияния данного фактора на частоту стриктур, но в то же время была обнаружена значимо большая частота развития желчных подтеканий [58; 253]. При этом стоит учесть, что желчные подтекания сами по себе являются фактором риска развития последующих АС. Результат собственного анализа не выявил статистически значимых различий в частоте АС в зависимости от количества сформированных анастомозов ( $p=0,26$  при сравнении групп и отсутствие влияния согласно алгоритму «случайного леса»). Эти данные согласуются с современными работами, также не связывающими количество сформированных анастомозов с риском развития АС [121; 180; 182].

Интересен вопрос использования объединительной дуктопластики – предварительной пластики нескольких желчных протоков трансплантата в единую площадку, которую ряд авторов рассматривает как фактор риска развития АС [144; 242]. Т.В. Вакер с соавт. при анализе крупной базы трансплантаций «A2ALL» сравнили результаты формирования билиарного анастомоза в случае наличия двух желчных протоков в трансплантате в группе пациентов с формируемым анастомозом методом предварительной дуктопластики с группой пациентов, которым без дуктопластики накладывались два отдельных анастомоза с отключенной по Ру петлей кишки. Было показано, что в группе дуктопластики частота ранних билиарных осложнений была выше, но отдаленные результаты статистически не различались [77]. Фактор влияния дуктопластики на частоту развития АС был отвергнут в работах S.Y. Hong с соавт. на основе анализа ТПЖД с формированием ГГ [181] и P.T.W. Kim с соавт. при анализе

обоих типов анастомозов [182]. Аналогичные результаты получил и ряд других авторов [69; 74]. Фактор использования объединительной дуктопластики не оказался значимым для риска развития АС и согласно собственным данным ( $p=0,49$ ).

Ряд авторов указывают анастомоз по типу ГГ как фактор риска развития и билиарных АС в частности и билиарных осложнений в целом [4; 38; 53; 96; 110; 140; 158; 184]. Не смотря на интерес научного сообщества к вопросу развития стриктур в зависимости от использования различных типов билиарных анастомозов при ТПЖД, крупных работ по данной теме немного. Так S. Zhang с соавт. в 2014 году опубликовали мета-анализ по данной проблеме и обнаружили лишь 16 научных работ, позволяющих оценить влияние различных типов билиарной реконструкции на развитие стриктур зоны анастомоза. При этом из 16 работ лишь в шести материалом исследования являлось более 100 ТПЖД [71]. Данным авторам удалось выделить две группы по типу билиарной реконструкции: группа анастомозов по типу ГГ и группа ГЕ, комбинированный вариант не рассматривался. Статистически значимой разницы в плане развития билиарных стриктур между двумя данными группами обнаружено не было ( $p=0,26$ ). В другом мета-анализе, посвященном вопросу развития билиарных осложнений в зависимости от типа анастомоза, K.S.H. Chok с соавт. показали, что частота развития билиарных анастомотических стриктур достоверно выше при формировании анастомоза по типу проток-в-проток, чем при гепатикоеюностомии, при этом частота развития подтеканий была схожа в обеих группах [96]. В более современном исследовании (2019 г.) те же авторы уже не обнаружили влияния метода билиарной реконструкции на частоту развития АС [122]. Стоит отметить и интересный факт, отмеченный T.B. Baker с соавт. в своем недавнем исследовании: при ГЕ достоверно чаще может развиваться компрессия и ранний тромбоз артерии, что авторы связали с вероятным сдавлением артерии петель кишки, что в конечном итоге, даже при успешном разрешении артериальной проблемы увеличивает риск развития АС [77]. Собственные данные не выявили влияние типа анастомоза а риск развития АС ни при исходном сравнении групп ( $p=0,24$ ), ни по результатам отбора предикторов алгоритмом «случайного леса» для многофакторной регрессионной модели. Эти данные согласуются и со многими другими работами, также не показавшими различий в частоте развития АС в группах ГГ и ГЕ [74; 96; 102; 236; 254].

Использование так называемых желчных протоков высокого порядка (пузырного, правого или левого долевого протока реципиента) при формировании анастомоза при ТПЖД, как было указано выше, широко описано в литературе, однако мало информации можно найти о влиянии данного подхода на частоту развития АС [147; 208; 248; 267; 270]. При анализе выборки ТПЖД из крупной многоцентровой базы A2ALL, выполненном Т.В. Baker с соавт. [77], было показано, что использование протоков высокого порядка для формирования анастомоза ведет к более высокой частоте развития билиарных подтеканий (45% в течение первого года,  $p=0,04$ ), однако в отношении развития анастомотических стриктур, несмотря на их относительно большую частоту, статистически значимых различий получено не было. При этом стоит отметить, что само увеличение частоты подтеканий опосредованно должно приводить и к повышению частоты АС. Теоретически чуть более высокая частота развития стриктур в случае использования протоков высокого порядка связана, по всей видимости, с ишемическим фактором вследствие их деваскуляризации во время диссекции, а также с наличием клапанного аппарата в пузырьном протоке [268; 270]. Собственные результаты выявили некоторую тенденцию влияния использования протоков данного типа на риск развития АС: при однофакторном регрессионном анализе статистической значимости достигнуто не было (ОР 2,2; 95% ДИ 0,831 - 5,63;  $p=0,11$ ), однако данный предиктор вошел в десятку наиболее значимых по данным алгоритма «случайного леса», хотя и не был включен в итоговую описательную модель множественной регрессии.

Таким образом, в собственном анализе была исследована значимость всех вышеперечисленных технических факторов билиарной реконструкции, однако, несмотря на некоторые описанные тенденции, статистически значимой связи с риском развития АС не выявлено ни для одного из них ни на этапе сравнения групп, ни при регрессионном анализе.

Проблемы с артериальным кровоснабжением трансплантата встречаются у 2-5% реципиентов и чаще манифестируют в раннем посттрансплантационном периоде, вызывая без лечения раннюю дисфункцию и/или потерю трансплантата [175]. Многие исследователи считают нарушения артериального кровоснабжения, развивающиеся вследствие тромбоза или гемодинамически значимого стеноза артерии, значимым фактором риска АС [75; 102]. Несмотря на практически полное отсутствие разногласий по этому вопросу все-таки имеются работы, в которых не отмечена взаимосвязь между

развитием АС и предшествующими этому проблемами с артериальным кровоснабжением трансплантата [236; 241].

В собственной серии наблюдений, ранние и поздние артериальные проблемы были отмечены у 10 (4,8%) пациентов. Во всех случаях данные осложнения были успешно излечены хирургически (в основном эндоваскулярно). Несмотря на успешность лечения, наличие артериального осложнения показало себя наиболее значимым фактором риска развития АС: отношение рисков в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса составило 7,76 (95% ДИ 2,32 – 26,00;  $p < 0,001$ ), при этом согласно модели Кокса-Аалена анастомотическая стриктура проявляется через 4-5 месяцев после эпизода нарушения артериального кровоснабжения.

Наличие эпизода желчного подтекания в посттрансплантационном периоде является вторым после артериального осложнения широко отмечаемым фактором риска развития АС [38; 102; 163; 236]. Согласно нашим данным наличие эпизода желчного подтекания типа В или С по ISGLS значимо увеличивает риск развития АС: в многофакторной регрессионной модели отношение рисков составило 5,00 (95% ДИ 1,95 – 12,79;  $p < 0,001$ ).

Первичная дисфункция трансплантата печени, причиной которой является ишемическое и реперфузионное повреждение, может развиваться с частотой до 40% и подразделяется на два типа: ранняя дисфункция трансплантата (РДТ) и первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ) [94; 123; 230]. ПНФТ является крайней и необратимой формой первичной дисфункции, и единственным вариантом спасения жизни пациента в этом случае является ретрансплантация. РДТ является обратимой формой, но при этом влияет на выживаемость пациентов и трансплантатов и потенциально может повышать риск хирургических осложнений, в том числе АС. Данная гипотеза была проверена и подтверждена в настоящем исследовании: РДТ, установленная по общепризнанным и валидированным критериям К.М. Olthoff и соавт. [281] показала свою статистическую значимость в качестве фактора риска АС как при однофакторном (ОР 4,8; 95% ДИ 1,8 – 13;  $p = 0,001$ ), так и при многофакторном регрессионном анализе (ОР 4,2; 95% ДИ 1,5 – 11,6;  $p = 0,006$ ).

Изолированное рассмотрение каждого из лабораторных показателей (аминотрансферазы, МНО и общий билирубин), значимых для диагностики РДТ, показало, что при однофакторном регрессионном анализе статистическую значимость

имело лишь превышение уровня общего билирубина более 171 мкмоль/л, зарегистрированное на 7 день после трансплантации, что согласуется с данными, опубликованными ранее в литературе [240].

Частота АС в данном исследовании не отличалась в группах реципиентов мужского и женского пола ( $p=0,8$ ). При этом алгоритм «случайного леса» и результаты построения модели множественной регрессии Кокса выявили данный фактор как значимый (для женского пола ОР 3,23; 95% ДИ 1,05 – 9,94;  $p=0,04$ ). Эти данные согласуются с данными Н. Egawa с соавт., которые отметили более высокую частоту билиарных стриктур у реципиентов женского пола (частота 12,8% против 4,1% у мужчин,  $p=0,015$ ) [56]. Однако, учитывая статистические данные на этапе сравнения групп и однофакторного анализа, вероятно, следует расценить данный фактор как конфаундер или искать взаимосвязь пола с прочими переменными. Требуется продолжение исследования на большей выборке пациентов для точной оценки значимости данного фактора.

Несоответствие полов донора и реципиента встречается в литературе как фактор риска различных, в том числе и билиарных, осложнений. Более высокая частота осложнений отмечается в паре женщина донор – мужчина реципиент [42; 160]. Наш анализ выявил тенденцию к увеличению частоты АС в данной паре при сравнении групп ( $p=0,06$ ) и в модели однофакторной регрессии (ОР 2,67; 95% ДИ 0,97 – 7,37;  $p=0,06$ ), однако не проявился при множественном регрессионном анализе.

Вопрос о влиянии предоперационной тяжести состояния пациентов, оцениваемой по шкале MELD (или MELD-Na), на частоту билиарных осложнений дискутабелен: некоторые авторы отмечают, что исходный MELD пациента является фактором риска развития билиарных стриктур [43; 110; 254], в то время как другие опровергают данный тезис [102; 226; 273]. В собственной серии наблюдений имела место тенденция к более высокой частоте развития АС у пациентов с более высоким исходным MELD: согласно однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса увеличение MELD на один балл увеличивает риск развития стриктуры на 8% ( $p=0,045$ ), однако данный параметр не показал значимости в многофакторной модели.

S.A. Shah с соавт. [83] показали, что риск развития билиарных стриктур увеличивается с увеличением возраста донора. Вероятно, данный факт связан с возрастными дегенеративными изменениями микроциркуляции желчного дерева.

Наиболее часто возраст донора превышающий 50 лет, рассматривается как фактор риска развития билиарных стриктур [110]. По результатам собственных данных возраст доноров статистически значимо не различался в группах реципиентов с наличием и отсутствием АС ( $p=0,3$ ). Доноров старше 50 лет в группах без АС и с АС было 13 (7%) и 3 (15%) соответственно, что не оказало влияния на риск развития АС ( $p=0,2$ ).

Отмечена тенденция к более высокой частоте АС, если донором являлась женщина, однако уровня статистической значимости, принятого в данном исследовании, не достигнуто ( $p=0,06$ ). Такие характеристики как масса трансплантата, отношение массы трансплантата к массе реципиента (GRWR), отношение объема трансплантата к полному расчетному объему печени реципиента (GV/TELV) статистически значимо в анализируемых группах не различались ( $p=0,7$ ; 0,6 и 0,6 соответственно). В обоих случаях АВ0-несовместимой ТП развития АС в посттрансплантационном периоде не отмечалось.

Метод чрескожного чреспеченочного (антеградного) лечения посттрансплатационных анастомотических стриктур широко описан в литературе [172; 219; 224]. Такой подход в классическом варианте включает в себя пункцию желчных протоков под ультразвуковым и/или рентгеноскопическим контролем с последующей реканализацией, баллонной пластикой и последующим стентированием или каркасным дренированием зоны поражения.

Попытка антеградного преодоления зоны стриктуры инструментами с последующими техническими этапами лечения может быть выполнена одномоментно с первичным дренированием желчных протоков трансплантата печени или отсрочено (этапно). К отсроченному лечению следует прибегать в случае наличия одного или нескольких из следующих признаков: уровень прямого билирубина в биохимическом анализе крови пациента выше 300 мкмоль/л, длительность механической желтухи более трех недель, наличие холангита. В этом случае к отсроченной попытке антеградного лечения АС рекомендуется приступить через 2 недели после первичного дренирования в случае купирования признаков холангита и снижения уровня прямого билирубина ниже 300 мкмоль/л. Технический алгоритм антеградного лечения АС после ТПДПЖД, используемый в собственной клинической практике, един как для одномоментного, так и для этапного подхода, и представлен на рисунке 6.1.

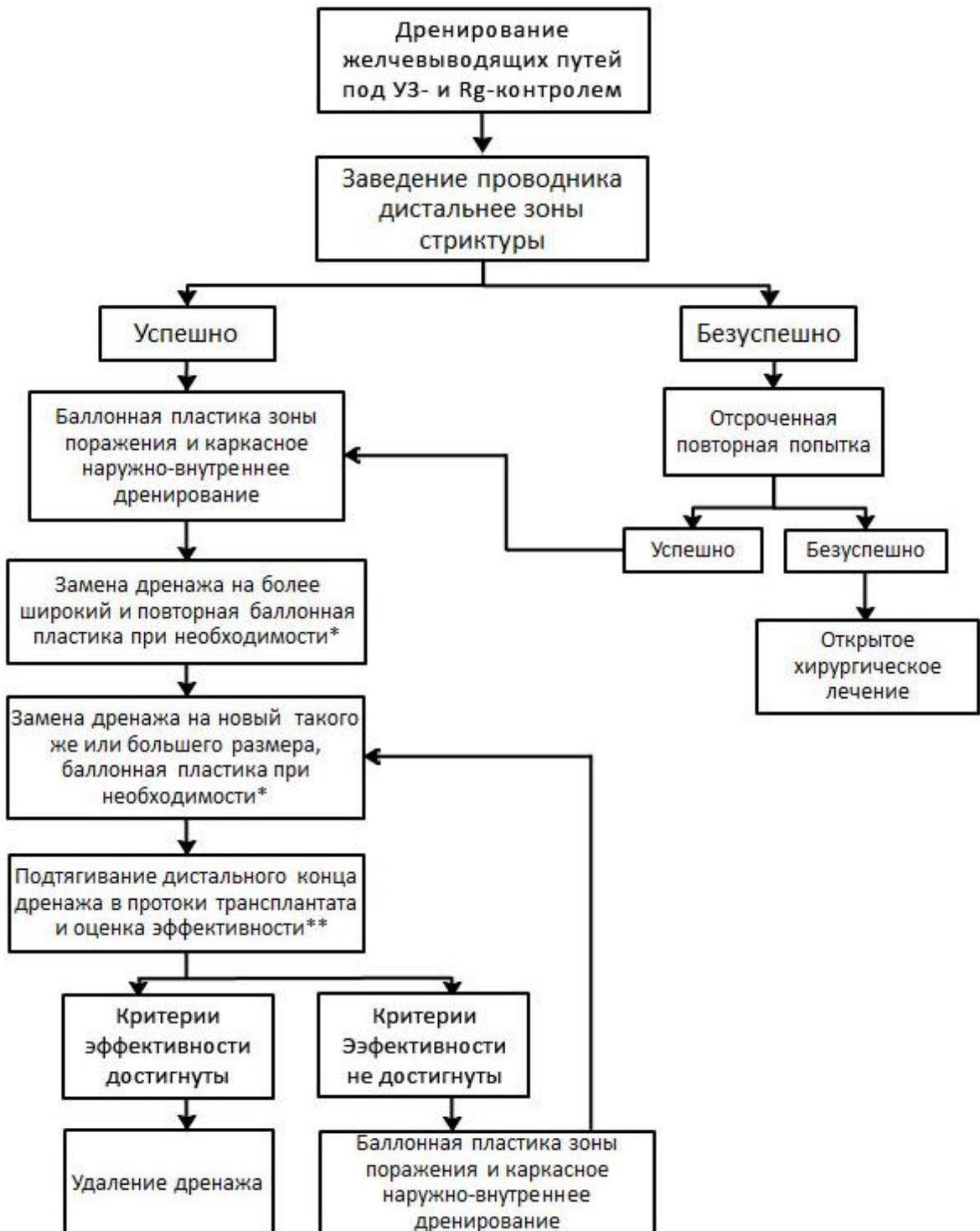


Рисунок 6.1 – Алгоритм антеградного лечения АС после ТПДПЖД

Примечания:

\* – критерием необходимости повторной баллонной пластики является остаточный стеноз более 50% по диаметру

\*\* – критериями эффективности антеградного лечения являются: остаточный стеноз не более 50% по диаметру, отсутствие значимого нарастания уровня прямого билирубина в биохимическом анализе крови пациента в течение 10 дней, свободный сброс контрастного препарата из желчных протоков трансплантата через зону предшествовавшей стриктуры

Основной технической задачей антеградного лечения АС является заведение проводника через зону стриктуры в холедох и далее в двенадцатиперстную кишку или петлю кишки по Ру, что является практически гарантией будущего успеха антеградного лечения. В случае успеха по проводнику выполняется баллонная пластика стриктуры с последующим заведением наружно-внутреннего каркасного дренажа дистальным концом в холедох (в случае гепатикогепатикоанастомоза) или кишку (в случае гепатикоэнтероанастомоза). При этом отверстия на дренаже должны быть как дистальнее зоны стриктуры, так и проксимальнее для осуществления внутреннего тока желчи. Рекомендуемые сроки замены дренажа на новый дренаж большего диаметра оставляют 2-4 недели, при этом, на этапе замены, может быть выполнена баллонная пластика стриктуры в случае остаточного стеноза более 50% по диаметру или невозможности провести новый дренаж через зону поражения. Оптимальные сроки следующей замены дренажа на новый дренаж, аналогичного или большего диаметра, составляют 2 месяца, при этом также может быть выполнена баллонная пластика согласно вышеприведенным критериям. Следующим техническим этапом антеградного лечения АС является подтягивание дистального конца дренажа проксимальнее зоны поражения, то есть удаление каркаса из зоны предшествовавшей стриктуры с сохранением доступа к желчной системе трансплантата. Данный этап рекомендуется выполнять через 1,5-2 месяца после предыдущего. При этом в течение последующих 10 дней после подтягивания дренажа проводится оценка эффективности антеградного лечения АС: в случае отсутствия остаточного стеноза в зоне поражения более 50% по диаметру и значимого нарастания уровня прямого билирубина в биохимическом анализе крови пациента в течение 10 дней, а также визуализации при прямой рентгеноскопии свободного сброса контрастного вещества из желчных протоков трансплантата в кишку лечение считается эффективным и дренаж может быть удален. В противном случае целесообразно выполнение очередной баллонной пластики зоны поражения с возвратом к этапу каркасного наружно-внутреннего дренирования.

Если первоначальная попытка преодоления зоны стриктуры проводником была безуспешна, рекомендуется повторная попытка через 14 дней. В случае успеха выполняется вышеописанный алгоритм антеградного лечения АС, а в случае безуспешности повторной попытки – проведение очередной попытки антеградного

лечения нецелесообразно, и необходимо выставить показания к выполнению открытой операции.

Проведенное исследование показало, что, согласно данным собственного анализа, непосредственный технический успех чрескожного чреспеченочного метода лечения АС наблюдался у 12 из 20 пациентов (60%). Этот результат согласуется с данными мировой литературы, где технический успех чрескожного чреспеченочного метода большинством авторов оценивается в 41-88% [69; 81; 172; 223; 253]. Безуспешным антеградный подход был в 8 из 20 (40%) случаях, при этом не удавалось преодолеть различными гидрофильными и негидрофильными проводниками зону поражения. В 3 из 8 случаев безуспешного антеградного лечения анастомотическая стриктура сочеталась с билиарным подтеканием из зоны анастомоза, что затрудняло манипуляцию проводниками и не позволяло использовать более жесткие инструменты для реканализации. Если проводник удавалось провести через зону стриктуры в холедох или кишку в 100% случаев была успешно выполнена баллонная пластика и проведено наружно-внутреннее каркасное дренирование.

Пациентам, у которых попытки антеградного преодоления стриктуры были безуспешными, всегда оставлялся наружный чреспеченочный дренаж, что в данном исследовании расценивалась как техническая неудача. Однако стоит отметить, что даже в случае безуспешной попытки преодоления стриктуры чрескожным методом остается возможность закончить процедуру наружным дренированием, что значительно улучшает клиническое состояние пациента и функцию трансплантата. В пользу антеградного подхода говорит и тот факт, что предшествующие попытки чрескожной реканализации АС не оказывают негативного влияния на исходы последующей открытой билиарной реконструкции [60]. Согласно данным литературы наружное дренирование у пациентов с АС улучшает функцию печени, снижает выраженность холангита, что гипотетически может увеличить технический успех последующего через несколько дней антеградного вмешательства [224]. При сравнении технического успеха в группе пациентов, у которых попытка преодоления стриктуры выполнялась одновременно с дренированием с группой пациентов, которым выполнялась отсроченная на несколько дней (от 3 до 77 дней, медиана – 13 дней) попытка, не было обнаружено статистически значимой разницы: успех в 5/9 случаев в первой группе и в 7/11 во второй группе ( $p > 0,05$ ).

Сама по себе баллонная пластика АС редко приводит к клиническому успеху и сопровождается высокой частотой рецидивов, поэтому в настоящее время она используется как этап подготовки зоны поражения к имплантации каркаса, которым в подавляющем большинстве случаев является дренаж или стент [205; 253]. Металлический или пластиковый стент рутинно используется при лечении АС ретроградным путем, но может быть имплантирован в зону и при чрескожном методе лечения [212]. В собственной практике мы не используем имплантацию стентов после успешной баллонной пластики посттрансплантационных АС. Мы применяем временное каркасное наружно-внутреннее дренирование с периодической заменой дренажа в качестве альтернативы стентированию. При таком варианте рецидив наблюдался лишь у 1 из 12 (8,3%) пациентов. Вариант лечения АС путем временного каркасного дренирования имеет больший технический и клинический успех, чем вариант стентирования зоны поражения [168; 224]. Стоит отметить, что стенты, установленные в желчные протоки, имеют тенденцию к миграции и, главное, к окклюзии, и поэтому должны применяться лишь их съемные варианты [39; 168; 195]. При этом покрытые варианты стентов не должны перекрывать значимые ветви желчных протоков [224], что далеко не всегда возможно. Так в нашем исследовании в 75% случаев стриктура отмечалась в зоне или вблизи конfluence двух крупных протоков.

Отдельно стоит выделить ситуацию с так называемым раздельным блоком желчных протоков, который может встретиться при ТПДПЖД при формировании билиарного анастомоза в непосредственной близости от слияния правых переднего и заднего желчных протоков трансплантата. При этом АС может вовлечь в себя и эту зону слияния, разобщив правый передний и правый задний желчные протоки (рисунок 6.2).

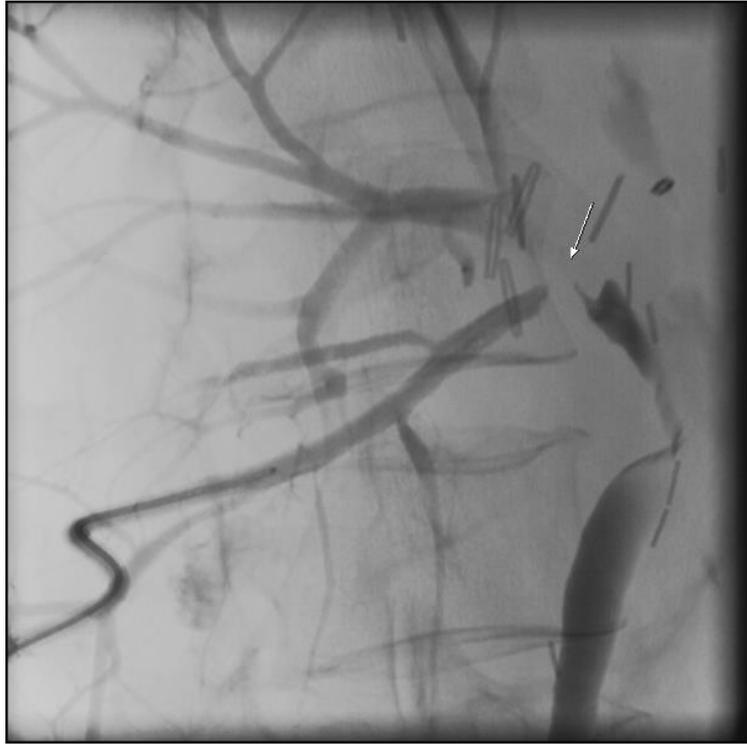


Рисунок 6.2 – Прямая холангиография пациентки с раздельным блоком желчных протоков: визуализируется разобщение передних, задних протоков трансплантата и холедоха (стрелка)

Аналогичная ситуация с разобщением может встретиться и при злокачественном поражении желчных протоков (тип II по Bismuth), и показано, что при этом одностороннее каркасное дренирование или стентирование будет оптимальным методом лечения с адекватным поддержанием функции печени и меньшей частотой осложнений, чем при билатеральном варианте, при условии, что по крайней мере 50% объема печени дренируется [133; 278]. Несмотря на то, что крупных работ, сравнивающих результаты одно- или двухстороннего дренирования у пациентов с AC зоны конфлюэнса после ТПДПЖД нет, односторонний вариант считается малоэффективным, приводя к излечению лишь в 25% случаев [208]. Ситуацию с раздельным блоком A. Mukund с соавт. рекомендуют лечить антеградным методом, так как ретроградный (эндоскопический) связан с большой частотой неуспеха и конверсией в чрескожный подход [249]. Клиническая ситуация из собственной практики с таким типом поражения отражена на рисунке 6.3.

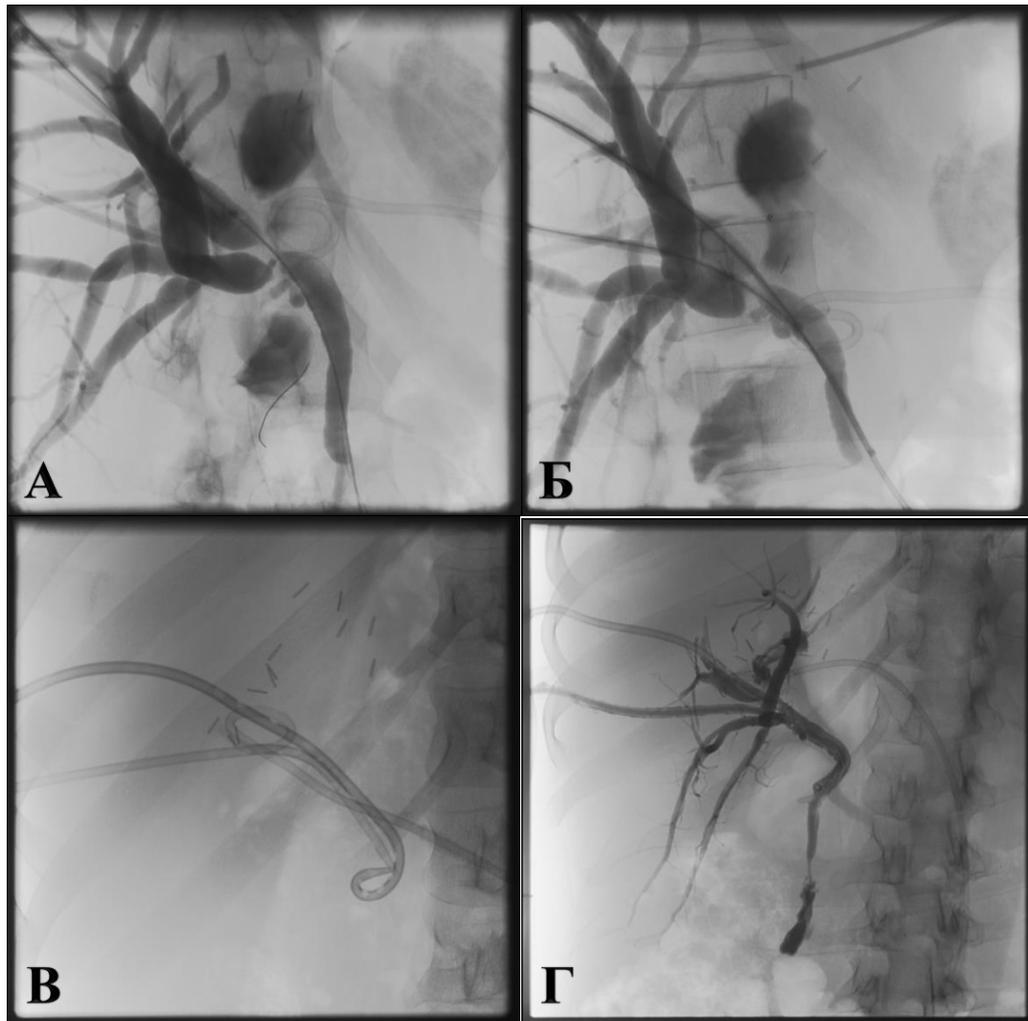


Рисунок 6.3 – Клиническая ситуация с раздельным блоком передних и задних желчных протоков трансплантата правой доли печени. Этапы антеградной реканализации и лечения. После предварительной пункции передних, а затем задних протоков трансплантата под контролем УЗИ в протоки заведены интервенционные инструменты, выполнена исходная холангиография при которой визуализирована стриктура в зоне слияния передних и задних протоков и их анастомоза с холедохом с полным разобщением структур. Проводники и катетеры заведены через зону поражения в холедох и далее в просвет кишки раздельно через передние и через задние протоки трансплантата (А, Б). После раздельной и «kissing-» баллонной пластики зоны поражения по установленным проводникам в просвет холедоха параллельно друг другу заведены два каркасных дренажа в супрапапиллярную позицию (В). При контрольной холангиографии через дренажи визуализируется свободный сброс контраста из обеих групп протоков в холедох и далее в кишку (Г)

Нарушение артериального кровоснабжения и наличие билиарного подтекания в посттрансплантационном периоде являются наиболее значимыми факторами риска развития АС, однако на уровень непосредственного технического успеха антеградного лечения стриктур, по данным нашего исследования, эти факторы не оказывают. Так технический успех в группах с наличием артериального осложнения или билиарного подтекания в анамнезе статистически значимо не отличался ( $p=0,35$  и  $p=0,64$  соответственно), данные факторы не были значимы и при регрессионном анализе.

Анализ группы факторов технических аспектов билиарной реконструкции (количество протоков в трансплантате, количество и тип наложенных билиарных анастомозов, использование интраоперационного дренирования, использование объединительной дуктопластики, использование протоков «высокого порядка») также не показал значимого их влияния на уровень технического успеха антеградного лечения.

Стоит отметить, что в ряде литературных источников полная окклюзия в зоне анастомоза расценивалась как показание к первичной открытой хирургии без попытки миниинвазивного лечения [81]. В собственных результатах исследования полная окклюзия была отмечена в 40% случаев, у 3/12 пациентов в группе успешного и у 5/8 пациентов в группе безуспешного лечения, однако принятого в исследовании уровня статистической значимости достигнуто не было ни при сравнении групп ( $p=0,17$ ), ни при однофакторном регрессионном анализе ( $p=0,10$ ). Прочие лучевые характеристики стриктуры также не показали статистической значимости в исследовании. Эти данные свидетельствуют о том, что попытка антеградного лечения АС целесообразна при любых холангиографических характеристиках поражения, в том числе не взирая на то, визуализируется лишь стеноз или полная окклюзия зоны поражения.

Первым предиктором, оказывающим влияние на технический успех антеградного лечения АС, по собственным результатам, является фактор пола: значимо выше технический успех отмечался у женщин (ОШ = 12,09; 95% ДИ 1,21 – 316,68). Вторым значимым предиктором технической успешности антеградного лечения АС явился индекс массы тела (для пациентов с ИМТ<23 ОШ = 19,23; 95% ДИ 1,60 – 760,07). Данный фактор рассматривался в работе М. Heinemann с соавт., где при регрессионном анализе было выявлено влияние индекса массы тела на успех лечения лишь неанастомотических посттрансплантационных стриктур ( $p<0,05$ ), но отсутствие значимости при лечении анастомотических [137]. Стоит отметить, что в работе

М. Heinemann рассматривались структуры после трансплантации печени от посмертного донора.

Подводя итоги, можно сделать заключение, что факторами, негативно влияющими на непосредственный технический успех чрескожного чреспеченочного метода лечения АС, являются мужской пол пациента и индекс массы тела более 23, при этом второй фактор (ИМТ>23) имеет большую значимость. Исходя из предсказанных регрессионной моделью вероятностей, технический успех антеградного лечения АС убывает в следующей последовательности комбинации факторов: женщины с ИМТ < 23 (наивысший успех), мужчины с ИМТ < 23, женщины с ИМТ > 23, мужчины с ИМТ > 23 (наименьший успех).

## ВЫВОДЫ

1. Этап билиарной реконструкции при ТПДПЖД отличается крайней вариабельностью и, в зависимости от билиарной анатомии реципиента и трансплантата, состояния стенки сшиваемых протоков, количества и взаимного их расположения в трансплантате, показаний к пересадке и других факторов, может включать множество вариантов билио-билиарных, билио-дигестивных и комбинированных реконструкций.

2. При ТПДПЖД в доминирующем числе трансплантатов имеет место наличие множественных желчных протоков, что диктует необходимость формирования ряда анастомозов и использования объединительной дуктопластики, при этом предпочтительно применение билио-билиарных вариантов реконструкции. Множественный характер желчных протоков трансплантата и связанное с ним существенное усложнение билиарной реконструкции не влияет на риск развития билиарных осложнений, за исключением билио-билиарной реконструкции, сопровождаемой необходимостью анастомозирования двух и более протоков.

3. Предложенная классификация и методика кодирования позволяет отразить и провести адекватный учет всех существующих и перспективных вариантов билиарной реконструкции с целью последующего анализа их результатов и прогнозирования риска развития билиарных осложнений.

4. Предложенная хирургическая техника билиарной реконструкции состоит из целого ряда последовательных приемов мобилизации и пересечения желчевыводящих протоков донора и реципиента, выбора варианта реконструкции, техники билиарного шва и позволяет минимизировать частоту ранних и поздних билиарных осложнений, которая составляет 28,2% и 9% соответственно.

5. Основными факторами риска развития анастомотических стриктур являются эпизод нарушения артериального кровоснабжения трансплантата, желчное подтекание класса В или С по ISGLS, ранняя дисфункция трансплантата и женский пол реципиента. Дополнительными факторами риска являются: использование протоков высокого порядка при билиарной реконструкции, высокое количество баллов по шкале MELD у реципиента в предтрансплантационном периоде и женский пол донора, в особенности в случае пары женщина донор – мужчина реципиент.

6. В лечении анастомотических стриктур после ТПДПЖД первично целесообразно использовать антеградную чрескожную чреспеченочную методику,

включающую в себя дренирование расширенного протока под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем, одномоментное или отсроченное низведение проводника дистальнее зоны стриктуры, этапную баллонную пластику стриктуры с последующим формированием каркасного наружно-внутреннего дренирования (препапиллярного в случае стриктуры билио-билиарного анастомоза).

Критерием эффективности и прекращения этапных процедур и отказа от наружно-внутреннего дренирования являются остаточный стеноз в зоне анастомоза не более 50% по диаметру, свободный сброс контрастного препарата из желчных протоков трансплантата через зону предшествовавшей стриктуры и сохранение нормального уровня прямого билирубина в биохимическом анализе крови пациента после извлечения каркасного дренажа престенотически.

7. Независимыми факторами, негативно влияющими на техническую успешность антеградного метода лечения анастомотических стриктур после ТПДПЖД является мужской пол пациента и индекс массы тела более 23 кг/м<sup>2</sup>.

8. Миниинвазивная антеградная чрескожная чреспеченочная методика является эффективным методом выбора лечения анастомотических стриктур после ТПДПЖД независимо от варианта билиарной анатомии и технических особенностей билиарной реконструкции с общим уровнем технического успеха 60%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью получения минимального уровня ранних и поздних билиарных осложнений при ТПДПЖД обязательно последовательное применение следующих технических приемов: выделение и пересечение желчевыводящих протоков донора и реципиента исключительно острым путем без использования энергетических девайсов с сохранением и интраоперационной оценкой адекватности кровоснабжения протоков, выбор варианта реконструкции в зависимости от количества, взаимного расположения, диаметра, состояния стенки протоков трансплантата и реципиента, использование монофиламентного атравматичного длительно рассасывающегося шовного материала и прецизионного однорядного непрерывного или узлового билиарного шва.

2. При ТПДПЖД билио-билиарная реконструкция предпочтительна, однако, при наличии противопоказаний или отсутствия необходимых условий, с сопоставимой частотой билиарных осложнений выполняется билио-дигестивная реконструкция.

3. Множественный характер протоков трансплантата требует последовательной реконструкции каждого из протоков начиная с медиального и заканчивая латеральным относительно контура глиссоновой капсулы трансплантата.

4. Для уменьшения количества желчных анастомозов целесообразно применение объединительной дуктопластики рядом расположенных протоков трансплантата.

5. Реципиенты с выявленными факторами риска (женский пол, эпизод нарушения артериального кровоснабжения трансплантата, желчного подтекания класса В или С по ISGLS, ранней дисфункции трансплантата) требуют активного мониторинга на предмет возможного развития анастомотической стриктуры, особенно в течение первого года посттрансплантационного периода. Такой мониторинг целесообразно проводить и для реципиентов с исходно высоким индексом MELD, у реципиентов, кому при билиарной реконструкции использовались протоки высокого порядка, а также в случае, когда донором для мужчины-реципиента являлась женщина.

6. Алгоритм антеградного лечения АС после ТПДПЖД состоит из следующих этапов: антеградный доступ к желчным протокам трансплантата печени, равноэффективные одномоментная или отсроченная попытка преодоления проводником зоны стриктуры, этапные процедуры баллонной пластики стриктуры и каркасного

наружно-внутреннего дренирования, оценка эффективности лечения и удаление дренажа. В случае двукратной безуспешной попытки антеградного преодоления проводником зоны анастомотической стриктуры необходима открытая реконструктивная операция.

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

- АС – анастомотическая билиарная стриктура  
АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
БДС – большой дуоденальный сосочек  
БП – билиарное подтекание  
ГГ – гепатикогепатикоанастомоз  
ГЕ – гепатикоеюноанастомоз  
ГГТ – гамма-глутамил транспептидаза  
ДИ – доверительный интервал  
ИКР – интерквартильный размах  
ИМТ – индекс массы тела  
КТ – компьютерная томография  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МНО – международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МРХГ – магнитно-резонансная холангиография  
НАС – неанастомотическая билиарная стриктура  
ОД – объединительная дуктопластика  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов  
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат  
ПТП – посттрансплантационный период  
РДТ – ранняя дисфункция трансплантата  
РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография  
ТП – трансплантация печени  
ТПЖД – трансплантация печени от живого донора  
ТПДПЖД – трансплантация правой доли печени от живого донора  
ТППД – трансплантация печени от посмертного донора  
УЗ – ультразвуковое (-ая)  
УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФГ – фистулография

ЦДК – цветное дуплексное картирование

ЧЧХГ – чрескожная чреспеченочная холангиография

ЧЧД – чрескожно-чреспеченочное дренирование

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатикография

ЩФ – щелочная фосфатаза

MELD – модель конечной стадии заболевания печени (Model for End Stage Liver Disease)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Билиарный Манометрический Тест (бмт) В Оценке Эффективности Баллонной Пластики Стриктур Желчных Протоков После Ортоотопической Трансплантации Печени (отп) / А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов, П.Г. Таразов [и др.] // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 98. – ISSN 1995-1191, 2412-6160.
2. Бокерия, Л.А. Несгибаемый, неумный Владимир Демихов (к 100-летию со дня рождения) / Л.А. Бокерия, С.П. Глянцев // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2016. – Т. 18, № 2. – ISSN 1995-1191, 2412-6160.
3. Возможности Транспапиллярных Вмешательств У Больных С Нарушением Функции Билиарного Анастомоза После Трансплантации Печени / М.Ш. Хубутя, Г.В. Караханова, Т.П. Пинчук [и др.] // Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 41-45. – ISSN 1682-8658.
4. Выбор Билиарной Реконструкции При Родственной Трансплантации Доли Печени / С.В. Готье, А.Р. Монахов, О.М. Цирульникова [и др.] // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2018. – Т. 20, № 51. – С. 76. – ISSN 1995-1191, 2412-6160.
5. Готье, С.В. Трансплантация печени / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова. – Москва : Издательство «Медицинское информационное агентство», 2008. – ISBN 5-89481-470-7.
6. Готье, С.В. Трансплантация Печени В России: 25-Летний Опыт И Современные Возможности / С.В. Готье // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 93-95. – DOI 10.15825/1995-1191-2015-2-93-95.
7. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 7-32. – DOI 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32.
8. Долгушин, Б.И. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б.И. Долгушин, М.В. Авалиани, Ю.В. Буйденко. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. – 224 с. – ISBN 5-89481-200-3.
9. Долгушин, Б.И. Диагностическая и лечебная интервенционная радиология в онкологии / Б.И. Долгушин // Международный Журнал Интервенционной Кардиоангиологии. – 2006. – № 11. – С. 68-76. – ISSN 1727-818X.

10. Донов, Л.В. Роль эхографии в ранней диагностике билиарных осложнений при ортотопической трансплантации печени / Л.В. Донов, А.О. Чугунов, К.Р. Джаграев // Трансплантология. – 2012. – № 1-2. – С. 54-59. – ISSN 2074-0506, 2542-0909.
11. Ерамишанцев Александр Константинович К 70-летию со дня рождения // Анналы Хирургической Гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – ISSN 1995-5464, 2408-9524.
12. Ившин, В.Г. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой. : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / В.Г. Ившин. – Москва, 2001.
13. К Вопросу О Необходимости Проведения Диагностической Ангиографии У Больных С Посттрансплантационными Билиарными Стриктурами / Д.А. Гранов, А.В. Моисеенко, П.Г. Таразов [и др.] // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 122. – ISSN 1995-1191, 2412-6160.
14. Калаханова, Б.Х. Современная Роль Антеградного Протезирования Желчных Протоков В Разрешении Механической Желтухи / Б.Х. Калаханова // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 102-105. – ISSN 1999-6209.
15. Кириллова, М.С. Осложнения антеградных желчеотводящих вмешательств при различном уровне опухолевого билиарного блока : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / М.С. Кириллова. – Москва, 2013.
16. Клинико-хирургические вопросы прижизненного донорства фрагментов печени / Э.Ф. Ким, С.А. Бекбауов, Т.М. Ашуба [и др.] // Трансплантология. – 2009. – № 1. – С. 5-13. – ISSN 2074-0506, 2542-0909.
17. Комплексная Ультразвуковая Диагностика Осложнений После Ортотопической Трансплантации Печени / Е.В. Репина, М.А. Макаркина, Р.Ю. Наговицина [и др.] // Современные Проблемы Науки И Образования. – 2019. – № 6. – С. 210. – ISSN 2070-7428.
18. Ложко, П.М. Ортотопическая Трансплантация Печени: Топографо-Анатомический И Хирургический Аспекты / П.М. Ложко, Ю.М. Киселевский, А.А. Стенько // Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. – 2017. – № 1 (57). – С. 94-99. – ISSN 2221-8785, 2413-0109.
19. Особенности сосудистых реконструкций и результаты 220 родственных трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам / С.Э. Восканян, А.И.

Артемяев, А.И. Сушков [и др.] // Альманах Клинической Медицины. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 598-608. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-6-598-608.

20. Пересадка левой доли печени / В.И. Шумаков, Э.И. Гальперин, В.А. Журавлев [и др.] // Хирургия Журнал Им Ни Пирогова. – 1977. – Т. 53, № 3. – С. 43-49. – ISSN 0023-1207, 2309-5628.

21. Пересадка левой доли печени в эксперименте и в клинике / В.И. Шумаков, Э.И. Гальперин, Е.А. Неклюдова [и др.] // Хирургия Журнал Им Ни Пирогова. – 1978. – Т. 54, № 6. – С. 22-29. – ISSN 0023-1207, 2309-5628.

22. Применение Покрытого Нитинолового Самораскрывающегося Стента При Лечении Анастомотических Билиарных Стриктур После Трансплантации Печени: Первый Опыт / М.Н. Корнилов, В.В. Гвоздик, А.Н. Лотов [и др.] // Вестник Трансплантологии И Искусственных Органов. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 50. – ISSN 1995-1191, 2412-6160.

23. Результаты билиарных реконструкций после трансплантации фрагментов печени / А.В. Семенов, А.В. Филин, Э.Ф. Ким [и др.] // Хирургия Журнал Им Ни Пирогова. – 2015. – № 8. – С. 22-28. – ISSN 0023-1207, 2309-5628.

24. Роль эндоскопии в лечении билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени / Куренков А. В., Тетерин Ю. С., Олисов О. Д. [и др.] // Российский Журнал Гастроэнтерологии Гепатологии Колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 62-67. – DOI 10.22416/1382-4376-2019-29-1-62-67.

25. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов / С.Э. Восканян, А.И. Артемяев, Е.В. Найденов [и др.] // Анналы Хирургической Гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 25-31. – DOI 10.16931/1995-5464.2016225-31.

26. Трансплантация части печени от живого родственного донора: первый клинический опыт / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, Б.А. Константинов [и др.] // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 4-9.

27. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Д. Дули. – Москва : ГЭОТАР Медицина, 1999. – ISBN 5-88816-013-X.

28. Шифф, Ю. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю. Шифф, М. Соррел, М. Уиллис. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-2111-6.

29. Au, K.P. Minimally invasive donor hepatectomy, are we ready for prime time? / K.P. Au, K.S.H. Chok // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – T. 24, № 25. – C. 2698-2709. – DOI 10.3748/wjg.v24.i25.2698.
30. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation / A.P. Holt, D. Thorburn, D. Mirza [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 84, N 7. – P. 857-863. – DOI 10.1097/01.tp.0000282805.33658.ce.
31. A secured technique for bile duct division during living donor right hepatectomy / M. Takatsuki, S. Eguchi, H. Tokai [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2006. – Vol. 12, N 9. – P. 1435-1436. – DOI 10.1002/lt.20877.
32. A simple hilar dissection technique preserving maximum blood supply to the bile duct in living donor liver transplantation / Y. Soejima, T. Fukuhara, K. Morita [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86, N 10. – P. 1468-1469. – DOI 10.1097/tp.0b013e318188d4dc.
33. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation Under the Desensitization Protocol With Rituximab / G.-W. Song, S.-G. Lee, S. Hwang [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 157-170. – DOI 10.1111/ajt.13444.
34. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation / C. Millson, A. Considine, M.E. Cramp [et al.] // *Frontline Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 11, N 5. – P. 385-396. – DOI 10.1136/flgastro-2019-101216.
35. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe / M.E. Wachs, T.E. Bak, F.M. Karrer [et al.] // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66, N 10. – P. 1313-1316. – DOI 10.1097/00007890-199811270-00008.
36. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts / C.M. Lo, S.T. Fan, C.L. Liu [et al.] // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 226, N 3. – P. 261-269; discussion 269-270. – DOI 10.1097/00000658-199709000-00005.
37. Adult-to-adult living-donor liver transplantation: The experience of the Université catholique de Louvain / S. Iesari, M.E. Inostroza Núñez, J.M. Rico Juri [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT.* – 2019. – Vol. 18, N 2. – P. 132-142. – DOI 10.1016/j.hbpd.2019.02.007.

38. Akamatsu, N. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome / N. Akamatsu, Y. Sugawara, D. Hashimoto // *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* – 2011. – Vol. 24, N 4. – P. 379-392. – DOI 10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x.
39. Almadi, M.A. Stenting in Malignant Biliary Obstruction / M.A. Almadi, J.S. Barkun, A.N. Barkun // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 25, N 4. – P. 691-711. – DOI 10.1016/j.giec.2015.06.002.
40. Analysis of biliary anatomy according to different classification systems / P. Deka, M. Islam, D. Jindal [et al.] // *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 33, N 1. – P. 23-30. – DOI 10.1007/s12664-013-0371-9.
41. Analysis of liver transplantation / T.E. Starzl, S. Iwatsuki, B.W. Shaw [et al.] // *Hepatology. Baltim. Md.* – 1984. – Vol. 4, N 1 Suppl. – P. 47S-49S. – DOI 10.1002/hep.1840040714.
42. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences / R.C. Verdonk, C.I. Buis, R.J. Porte [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 726-735. – DOI 10.1002/lt.20714.
43. Anastomotic bilio-biliary stricture after adult liver transplantation: A retrospective study over 20 years in a single center / J. Dumortier, C. Chambon-Augoyard, O. Guillaud [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2019. – DOI 10.1016/j.clinre.2019.08.008.
44. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants / C.E. Broelsch, J.C. Emond, P.F. Whittington [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 212, N 3. – P. 368-375; discussion 375-377. – DOI 10.1097/00000658-199009000-00015.
45. Arain, M.A. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation / M.A. Arain, R. Attam, M.L. Freeman // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2013. – Vol. 19, N 5. – P. 482-498. – DOI 10.1002/lt.23624.
46. Assessment of Anastomotic Biliary Complications in Adult Patients Undergoing High-Acuity Liver Transplant / F.M. Kaldas, I.M. Korayem, T.A. Russell [et al.] // *JAMA Surg.* – 2019. – Vol. 154, N 5. – P. 431-439. – DOI 10.1001/jamasurg.2018.5527.

47. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients / S. Dacha, A. Barad, J. Martin [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2011. – Vol. 17, N 7. – P. 849-854. – DOI 10.1002/lt.22298.
48. Azzam, A.Z. Biliary complications after living donor liver transplantation: A retrospective analysis of the Kyoto experience 1999-2004 / A.Z. Azzam, K. Tanaka // *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 36, N 4. – P. 296-304. – DOI 10.1007/s12664-017-0771-3.
49. Benign anastomotic biliary strictures untreatable by ERCP: a novel percutaneous balloon dilatation technique avoiding indwelling catheters / E. Dhondt, P. Vanlangenhove, H. Van Vlierberghe [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 636-644. – DOI 10.1007/s00330-018-5526-8.
50. Benign biliary strictures refractory to standard bilioplasty treated using polydoxanone biodegradable biliary stents: retrospective multicentric data analysis on 107 patients / G. Mauri, C. Michelozzi, F. Melchiorre [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26, N 11. – P. 4057-4063. – DOI 10.1007/s00330-016-4278-6.
51. Bhangui, P. The high-end range of biliary reconstruction in living donor liver transplant / P. Bhangui, S. Saha // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2019. – Vol. 24, N 5. – P. 623-630. – DOI 10.1097/mot.0000000000000693.
52. Bile Duct Anastomosis Supplied With Biodegradable Stent in Liver Transplantation: The Initial Experience / L. Janousek, S. Maly, M. Oliverius [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2016. – Vol. 48, N 10. – P. 3312-3316. – DOI 10.1016/j.transproceed.2016.09.039.
53. Bile duct anastomotic stricture after adult-to-adult right lobe living donor liver transplantation / K.S.H. Chok, S.C. Chan, T.T. Cheung [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 47-52. – DOI 10.1002/lt.22188.
54. Bile Duct Reconstruction by a Young Surgeon in Living Donor Liver Transplantation Using Right Liver Graft / J. Kim, W. Cho, C.H. Kwon [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2014. – Vol. 93, N 14. – DOI 10.1097/md.0000000000000084.
55. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery / M. Koch, O.J. Garden, R.

Padbury [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 149, N 5. – P. 680-688. – DOI 10.1016/j.surg.2010.12.002.

56. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations / H. Egawa, Y. Inomata, S. Uemoto [et al.] // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25, N 10. – P. 1300-1307. – DOI 10.1007/s00268-001-0114-4.

57. Biliary complications adversely affect patient and graft survival after liver retransplantation / C.K. Enestvedt, S. Malik, P.P. Reese [et al.] // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19, N 9. – P. 965-972. – DOI 10.1002/lt.23696.

58. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment / H. Tashiro, T. Itamoto, T. Sasaki [et al.] // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31, N 11. – P. 2222-2229. – DOI 10.1007/s00268-007-9217-x.

59. Biliary complications after liver transplantation: Assessment with MR cholangiopancreatography and MR imaging at 3T device / P. Boraschi, F. Donati, F. Pacciardi [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2018. – Vol. 106. – P. 46-55. – DOI 10.1016/j.ejrad.2018.07.009.

60. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges / D. Seehofer, D. Eurich, W. Veltzke-Schlieker [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 253-265. – DOI 10.1111/ajt.12034.

61. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair / T.E. Starzl, C.W. Putnam, J.F. Hansbrough [et al.] // *Surgery*. – 1977. – Vol. 81, N 2. – P. 212-221. – ISSN 0039-6060.

62. Biliary complications after right lobe living donor liver transplantation: a single-centre experience / O. Yaprak, M. Dayangac, M. Akyildiz [et al.] // *HPB*. – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 49-53. – DOI 10.1111/j.1477-2574.2011.00401.x.

63. Biliary complications following liver transplantation / G. Kochhar, J.M. Parungao, I.A. Hanouneh [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 19. – P. 2841-2846. – DOI 10.3748/wjg.v19.i19.2841.

64. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors / T.H. Welling, D.G. Heidt, M.J. Englesbe [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2008. – Vol. 14, N 1. – P. 73-80. – DOI 10.1002/lt.21354.

65. Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors / A. Kaltenborn, A. Gutcke, J. Gwiasda [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 9, N 3. – P. 147-154. – DOI 10.4254/wjh.v9.i3.147.

66. Biliary complications following orthotopic liver transplantation: May contrast-enhanced MR Cholangiography provide additional information? / P. Boraschi, F. Donati, R. Gigoni [et al.] // *Eur. J. Radiol. Open.* – 2016. – Vol. 3. – P. 108-116. – DOI 10.1016/j.ejro.2016.05.003.

67. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients / G.E. Gondolessi, G. Varotti, S.S. Florman [et al.] // *Transplantation.* – 2004. – Vol. 77, N 12. – P. 1842-1848. – DOI 10.1097/01.tp.0000123077.78702.0c.

68. Biliary complications in 108 consecutive recipients with duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation / S. Mizuno, H. Inoue, A. Tanemura [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, N 3. – P. 850-855. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.11.035.

69. Biliary Complications in Recipients of Living-Donor Liver Transplant: A Single-Center Review of 120 Patients / M.D. Sarhan, A.M.A. Osman, M.A. Mohamed [et al.] // *Exp. Clin. Transplant. Off. J. Middle East Soc. Organ Transplant.* – 2017. – Vol. 15, N 6. – P. 648-657. – DOI 10.6002/ect.2016.0210.

70. Biliary complications including single-donor mortality: experience of 207 adult-to-adult living donor liver transplantations with right liver grafts / M. El-Meteini, A. Hamza, A. Abdalaal [et al.] // *HPB.* – 2010. – Vol. 12, N 2. – P. 109-114. – DOI 10.1111/j.1477-2574.2009.00142.x.

71. Biliary reconstruction and complications in adult living donor liver transplantation: systematic review and meta-analysis / S. Zhang, M. Zhang, Q. Xia [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, N 1. – P. 208-215. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.05.014.

72. Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation / D.-H. Jung, T. Ikegami, D. Balci [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2020. – Vol. 82S. – P. 138-144. – DOI 10.1016/j.ijsu.2020.04.069.

73. Biliary reconstruction in liver transplant patients with primary sclerosing cholangitis, duct-to-duct or Roux-en-Y? / A. Shamsaeefar, M. Shafiee, S. Nikeghbalian [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2017. – Vol. 31, N 6. – DOI 10.1111/ctr.12964.

74. Biliary reconstruction in living donor liver transplantation: technical invention and risk factor analysis for anastomotic stricture / S. Marubashi, K. Dono, H. Nagano [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88, N 9. – P. 1123-1130. – DOI 10.1097/tp.0b013e3181ba184a.
75. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: Comparison of different techniques in 321 recipients / M. Kasahara, H. Egawa, Y. Takada [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, N 4. – P. 559-566. – DOI 10.1097/01.sla.0000206419.65678.2e.
76. Biliary reconstructions and complications encountered in 50 consecutive right-lobe living donor liver transplantations / G. Icoz, M. Kilic, M. Zeytunlu [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 575-580. – DOI 10.1053/jlts.2003.50129.
77. Biliary reconstructive techniques and associated anatomic variants in adult living donor liver transplantations: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study experience / T.B. Baker, M.A. Zimmerman, N.P. Goodrich [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2017. – Vol. 23, N 12. – P. 1519-1530. – DOI 10.1002/lt.24872.
78. Biliary stenting: Indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline / J.-M. Dumonceau, A. Tringali, D. Blero [et al.] // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44, N 03. – P. 277-298. – DOI 10.1055/s-0031-1291633.
79. Biliary Stricture after Adult Right-Lobe Living-Donor Liver Transplantation with Duct-to-Duct Anastomosis: Long-Term Outcome and Its Related Factors after Endoscopic Treatment / J.H. Chang, I.S. Lee, J.Y. Choi [et al.] // *Gut Liver*. – 2010. – Vol. 4, N 2. – P. 226-233. – DOI 10.5009/gnl.2010.4.2.226.
80. Biliary stricture is the only concern in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation in the rituximab era / G.-W. Song, S.-G. Lee, S. Hwang [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, N 3. – P. 575-582. – DOI 10.1016/j.jhep.2014.04.039.
81. Biliary strictures after liver transplantation: is percutaneous treatment indicated? / T. Piardi, M. Greget, M. Audet [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2011. – Vol. 16, N 2. – P. 5-13. – DOI 10.12659/aot.881858.

82. Biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Problems, novel insights and solutions / H.B. Rao, A. Prakash, S. Sudhindran [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, N 19. – P. 2061-2072. – DOI 10.3748/wjg.v24.i19.2061.

83. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center / S.A. Shah, D.R. Grant, I.D. McGilvray [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2007. – Vol. 7, N 1. – P. 161-167. – DOI 10.1111/j.1600-6143.2006.01601.x.

84. Biliary strictures in living donor liver transplantation: incidence, management, and technical evolution / Y. Soejima, A. Taketomi, T. Yoshizumi [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2006. – Vol. 12, N 6. – P. 979-986. – DOI 10.1002/lt.20740.

85. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults / J.-N. Vauthey, E.K. Abdalla, D.A. Doherty [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2002. – Vol. 8, N 3. – P. 233-240. – DOI 10.1053/jlts.2002.31654.

86. Bonnel, D.H. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: long-term results in 110 patients / D.H. Bonnel, A.L. Fingerhut // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 203, N 6. – P. 675-683. – DOI 10.1016/j.amjsurg.2012.02.001.

87. Boteon, Y.L. Machine perfusion of the liver: Which is the best technique to mitigate ischaemia-reperfusion injury? / Y.L. Boteon, S.C. Afford // *World J. Transplant.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 14-20. – DOI 10.5500/wjt.v9.i1.14.

88. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation / K. Urata, S. Kawasaki, H. Matsunami [et al.] // *Hepatology. Baltim. Md.* – 1995. – Vol. 21, N 5. – P. 1317-1321. – ISSN 0270-9139.

89. Calne, R.Y. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts / R.Y. Calne // *Ann. Surg.* – 1976. – Vol. 184, N 5. – P. 605-609. – DOI 10.1097/00000658-197611000-00012.

90. Cannon, J. A brief report / J. Cannon // *Transpl. Bull.* – 1956. – N 3. – P. 7.

91. Chan, S.C. Biliary complications in liver transplantation / S.C. Chan, S.T. Fan // *Hepatology. Int.* – 2008. – Vol. 2, N 4. – P. 399-404. – DOI 10.1007/s12072-008-9092-z.

92. Changing pattern of biliary complications in an evolving liver transplant unit / A. Rammohan, S. Govil, J. Vargese [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2017. – Vol. 23, N 4. – P. 478-486. – DOI 10.1002/lt.24736.
93. Chascsa, D.M. The Gastroenterologist's Guide to Management of the Post-Liver Transplant Patient / D.M. Chascsa, H.E. Vargas // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, N 6. – P. 819-828. – DOI 10.1038/s41395-018-0049-0.
94. Chen, X.-B. Primary graft dysfunction after liver transplantation / X.-B. Chen, M.-Q. Xu // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPDI*. – 2014. – Vol. 13, N 2. – P. 125-137. – DOI 10.1016/s1499-3872(14)60023-0.
95. Chok, K.S.H. Biliary complications in right lobe living donor liver transplantation / K.S.H. Chok, C.M. Lo // *Hepatol. Int.* – 2016. – Vol. 10, N 4. – P. 553-558. – DOI 10.1007/s12072-016-9710-0.
96. Chok, K.S.H. Systematic review and meta-analysis of studies of biliary reconstruction in adult living donor liver transplantation / K.S.H. Chok, C.M. Lo // *ANZ J. Surg.* – 2017. – Vol. 87, N 3. – P. 121-125. – DOI 10.1111/ans.13827.
97. Clinical outcome of internal stent for biliary anastomosis in liver transplantation / S.W. Jung, D.S. Kim, Y.D. Yu [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, N 3. – P. 856-860. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.12.025.
98. Clinical yield of diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in orthotopic liver transplant recipients With suspected biliary complications / B.J. Elmunzer, A.T. DeBenedet, M.L. Volk [et al.] // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18, N 12. – P. 1479-1484. – DOI 10.1002/lt.23535.
99. Comparable outcome of liver transplantation with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate vs. University of Wisconsin preservation solution: a retrospective observational double-center trial / A. Kaltenborn, J. Gwiasda, V. Amelung [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14. – DOI 10.1186/1471-230x-14-169.
100. Comparative Analysis of Three Different Optimization Procedures for Coronary Bifurcation Provisional Stenting: Insights from Micro-Computed Tomography and Optical Coherence Tomography Imaging of Bench Deployments / W. Cai, L. Chen, L. Zhang [et al.] // *Acta Cardiol. Sin.* – 2019. – Vol. 35, N 4. – P. 369-379. – DOI 10.6515/ACS.201907\_35(4).20181122A.

101. Comparative study of rendezvous techniques in post-liver transplant biliary stricture / J.H. Chang, I.S. Lee, H.J. Chun [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 41. – P. 5957-5964. – DOI 10.3748/wjg.v18.i41.5957.
102. Comparison of biliary complications in adult living-donor liver transplants performed at two busy transplant centers / M.L. Melcher, J.J. Pomposelli, J.E. Verbese [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. E137-144. – DOI 10.1111/j.1399-0012.2009.01189.x.
103. Complications and Their Resolution in Recipients of Deceased and Living Donor Liver Transplants: Findings From the A2ALL Cohort Study / B. Samstein, A.R. Smith, C.E. Freise [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 594-602. – DOI 10.1111/ajt.13479.
104. Complications of living donor hepatic lobectomy--a comprehensive report / M.M. Abecassis, R.A. Fisher, K.M. Olthoff [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2012. – Vol. 12, N 5. – P. 1208-1217. – DOI 10.1111/j.1600-6143.2011.03972.x.
105. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results / E.T. Castaldo, C.W. Pinson, I.D. Feurer [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 234-238. – DOI 10.1002/lt.20986.
106. Contrast-enhanced ultrasound applications in liver transplant imaging / G. Como, L. Montaldo, U. Baccarani [et al.] // *Abdom. Radiol. N. Y.* – 2020. – DOI 10.1007/s00261-020-02402-z.
107. Couinaud, C. Surgical anatomy of the liver revisited / C. Couinaud. – Paris (15, rue Spontini, 75116) : C. Couinaud, 1989. – ISBN 978-2-903672-01-0.
108. Craig, E.V. Complications of liver transplant / E.V. Craig, M.T. Heller // *Abdom. Radiol.* – 2019. – DOI 10.1007/s00261-019-02340-5.
109. Crismale, J.F. Endoscopic Management of Biliary Issues in the Liver Transplant Patient / J.F. Crismale, J. Ahmad // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 237-256. – DOI 10.1016/j.giec.2018.11.003.
110. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation / J.H. Chang, I. Lee, M.-G. Choi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 1593-1606. – DOI 10.3748/wjg.v22.i4.1593.

111. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers / R.Y. Calne, K. Rolles, D.J. White [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 1979. – Vol. 2, N 8151. – P. 1033-1036. – DOI 10.1016/s0140-6736(79)92440-1.

112. Data of the WHO-ONT Global Observatory on Donation and Transplantation [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/> (дата обращения: 08.05.2020).

113. De novo stent-stone complex after long-term biliary stent placement: pathogenesis, diagnosis, and endotherapy / S. Tang, L. Armstrong, L.F. Lara [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 66, N 1. – P. 193-200. – DOI 10.1016/j.gie.2006.12.026.

114. Decreased long-term graft survival in persistent biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation / S. Ogiso, H. Kamei, Y. Onishi [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2020. – Vol. 34, N 1. – P. e13771. – DOI 10.1111/ctr.13771.

115. Deshpande, R.R. Surgical anatomy of segmental liver transplantation / R.R. Deshpande, N.D. Heaton, M. Rela // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89, N 9. – P. 1078-1088. – DOI 10.1046/j.1365-2168.2002.02153.x.

116. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium / M.A. Zimmerman, T. Baker, N.P. Goodrich [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 259-267. – DOI 10.1002/lt.23595.

117. Diagnostic Approach in Biliary Strictures After Pediatric Liver Transplantation / D. Jarzębicka, P. Czubkowski, A. Kamińska [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2017. – Vol. 22. – P. 257-264. – DOI 10.12659/aot.901931.

118. Diagnostic Performance of Multidetector Computerized Tomography in the Detection of Abdominal Complications Early and Late After Liver Transplantation: A 10-Year Experience / I.S. Lee, S.H. Park, S.J. Choi [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2018. – Vol. 50, N 10. – P. 3673-3680. – DOI 10.1016/j.transproceed.2018.09.016.

119. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for Biliary Complications in Orthotopic Liver Transplantation: A Meta-analysis / Y.-B. Xu, Z.-G. Min, H.-X. Jiang [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45, N 6. – P. 2341-2346. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.03.031.

120. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation / A. Potthoff, A. Hahn, S. Kubicka [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2013. – Vol. 13, N 1. – P. e6003. – DOI 10.5812/hepatmon.6003.

121. Does Multiple Bile Duct Anastomosis in Living Donor Liver Transplantation Affect the Postoperative Biliary Complications? / T. Arıkan, E. Emek, B. Bozkurt [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2019. – Vol. 51, N 7. – P. 2473-2477. – DOI 10.1016/j.transproceed.2019.01.160.

122. Donor ductal anomaly is not a contraindication to right liver lobe donation / K.S. Chok, J.Y. Fung, W.C. Dai [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT.* – 2019. – Vol. 18, N 4. – P. 343-347. – DOI 10.1016/j.hbpd.2019.06.001.

123. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation / D.P. Hoyer, A. Paul, A. Gallinat [et al.] // *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver.* – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 156-163. – DOI 10.1111/liv.12443.

124. Dual catheter placement technique for treatment of biliary anastomotic strictures after liver transplantation / D.I. Gwon, K.-B. Sung, G.-Y. Ko [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 159-166. – DOI 10.1002/lt.22206.

125. Duct-to-duct biliary anastomosis in living related liver transplantation: the Paul Brousse technique / D. Azoulay, G. Marin-Hargreaves, D. Castaing [et al.] // *Arch. Surg. Chic. Ill 1960.* – 2001. – Vol. 136, N 10. – P. 1197-1200. – DOI 10.1001/archsurg.136.10.1197.

126. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft / T. Ishiko, H. Egawa, M. Kasahara [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236, N 2. – P. 235-240. – DOI 10.1097/00000658-200208000-00012.

127. Duct-to-duct biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a viable and safe alternative / O. Damrah, D. Sharma, A. Burroughs [et al.] // *Transpl. Int.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 64-68. – DOI 10.1111/j.1432-2277.2011.01371.x.

128. Duct-to-duct biliary reconstructions and complications in 100 living donor liver transplantations / B.W. Kim, B.K. Bae, J.M. Lee [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41, N 5. – P. 1749-1755. – DOI 10.1016/j.transproceed.2009.02.097.

129. Duct-to-duct reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis is associated with fewer biliary complications in comparison with

hepaticojejunostomy / M.E. Sutton, R.D. Bense, T. Lisman [et al.] // *Liver Transpl.* – 2014. – Vol. 20, N 4. – P. 457-463. – DOI 10.1002/lt.23827.

130. Early and long-term results of routine microsurgical biliary reconstruction in living donor liver transplantation / T.-S. Lin, C.-L. Chen, A.M. Concejero [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 207-214. – DOI 10.1002/lt.23582.

131. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. 433-485. – DOI 10.1016/j.jhep.2015.10.006.

132. Egawa, H. Adult living donor liver transplantation using right lobe / H. Egawa, K. Tanaka // *Transplant. Proc.* – 2002. – Vol. 34, N 1. – P. 235-236. – DOI 10.1016/s0041-1345(01)02739-7.

133. Endoscopic Drainage of >50% of Liver in Malignant Hilar Biliary Obstruction Using Metallic or Fenestrated Plastic Stents / T. Kerdsirichairat, M.A. Arain, R. Attam [et al.] // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 8, N 8. – P. e115. – DOI 10.1038/ctg.2017.42.

134. Endoscopic Management of Biliary Leaks and Strictures After Living Donor Liver Transplantation: Optimizing Techniques for Successful Management / S. Elwir, J. Thompson, S.K. Amateau [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2017. – Vol. 62, N 1. – P. 244-252. – DOI 10.1007/s10620-016-4367-z.

135. Endoscopic management of biliary strictures after living donor liver transplantation / T. Tsujino, H. Isayama, H. Kogure [et al.] // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 10, N 4. – P. 297-311. – DOI 10.1007/s12328-017-0754-z.

136. Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications: A prospective study from tertiary centre in India / P. Ranjan, R.K. Bansal, N. Mehta [et al.] // *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 35, N 1. – P. 48-54. – DOI 10.1007/s12664-016-0625-4.

137. Endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiodrainage in biliary strictures after liver transplantation: Long-term outcome predictors and influence on patient survival / M. Heinemann, B. Tafrishi, S. Pischke [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – Vol. 39, N 6. – P. 1155-1164. – DOI 10.1111/liv.13995.

138. Endoscopic therapy for biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Factors predicting better outcome / H.B. Rao, H. Ahamed, S. Panicker [et al.]

// World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 77-86. – DOI 10.4291/wjgp.v8.i2.77.

139. Endoscopic therapy of posttransplant biliary stenoses after right-sided adult living donor liver transplantation / T. Zoepf, E.J. Maldonado-Lopez, P. Hilgard [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. – 2005. – Vol. 3, N 11. – P. 1144-1149. – DOI 10.1016/s1542-3565(05)00850-5.

140. Endoscopic treatment for biliary stricture after adult living donor liver transplantation / J.K. Seo, J.K. Ryu, S.H. Lee [et al.] // Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc. – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 369-380. – DOI 10.1002/lt.21700.

141. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after living donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy / T.-H. Hsieh, K.L. Mekeel, M.D. Crowell [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2013. – Vol. 77, N 1. – P. 47-54. – DOI 10.1016/j.gie.2012.08.034.

142. Endoscopic treatment of biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct biliary anastomosis / S. Yazumi, T. Yoshimoto, H. Hisatsune [et al.] // J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg. – 2006. – Vol. 13, N 6. – P. 502-510. – DOI 10.1007/s00534-005-1084-y.

143. Evaluation of biliary ductal anatomy in potential living liver donors: comparison between MRCP and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI / D. Santosh, A. Goel, I.W. Birchall [et al.] // Abdom. Radiol. N. Y. – 2017. – Vol. 42, N 10. – P. 2428-2435. – DOI 10.1007/s00261-017-1157-9.

144. Eversion Technique to Prevent Biliary Stricture After Living Donor Liver Transplantation in the Universal Minimal Hilar Dissection Era / T. Ikegami, T. Shimagaki, J. Kawasaki [et al.] // Transplantation. – 2017. – Vol. 101, N 1. – P. e20-e25. – DOI 10.1097/tp.0000000000001533.

145. Evolution of a reliable biliary reconstructive technique in 400 consecutive living donor liver transplants / A.S. Soin, V. Kumaran, A.N. Rastogi [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2010. – Vol. 211, N 1. – P. 24-32. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.048.

146. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) / R. Adam, V. Karam, V. Delvart [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, N 3. – P. 675-688. – DOI 10.1016/j.jhep.2012.04.015.

147. Feasibility of using the cystic duct for biliary reconstruction in right-lobe living donor liver transplantation / K. Asonuma, H. Okajima, M. Ueno [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 1431-1434. – DOI 10.1002/lt.20496.
148. Fox, J. Generalized Collinearity Diagnostics / J. Fox, G. Monette // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1992. – Vol. 87, N 417. – P. 178-183. – DOI 10.2307/2290467.
149. Fox, J. *An R Companion to Applied Regression* / J. Fox, S. Weisberg. – THIRD EDITION. – USA : SAGE Publications, Inc, 2019. – 608 p. – ISBN 978-1-5443-3647-3.
150. Grambsch, P.M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals / P.M. Grambsch, T.M. Therneau // *Biometrika.* – 1994. – Vol. 81, N 3. – P. 515-526. – DOI 10.1093/biomet/81.3.515.
151. Hepatic arterial injuries after percutaneous biliary interventions in the era of laparoscopic surgery and liver transplantation: experience with 930 patients / N. Fidelman, A.I. Bloom, R.K. Kerlan [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 247, N 3. – P. 880-886. – DOI 10.1148/radiol.2473070529.
152. Hepatobiliary scintigraphy for detecting biliary strictures after living donor liver transplantation / Y.J. Kim, K.T. Lee, Y.C. Jo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 21. – P. 2626-2631. – DOI 10.3748/wjg.v17.i21.2626.
153. Hepatobiliary scintigraphy in the study of complications in adult patients after liver transplant. Description of the experience / C. Vélez-Gutierrez, C. Gutierrez-Villamil, S. Arevalo-Leal [et al.] // *Rev. Espanola Med. Nucl. E Imagen Mol.* – 2019. – Vol. 38, N 4. – P. 207-211. – DOI 10.1016/j.rem.2019.02.006.
154. Homotransplantation of the liver / T.E. Starzl, T.L. Marchioro, K.A. Porter [et al.] // *Transplantation.* – 1967. – Vol. 5, N 4. – P. Suppl:790-803. – DOI 10.1097/00007890-196707001-00003.
155. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS / T.E. Starzl, T.L. Marchioro, K.N. Vonkaulla [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1963. – Vol. 117. – P. 659-676. – ISSN 0039-6087.
156. Huang, W. Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis / W. Huang, J. Jiang, Y. Lu // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2011. – Vol. 12, N 5. – P. 357-364. – DOI 10.1631/jzus.B1100054.

157. Huard, P. La ponction transhepatique des canaux biliars / P. Huard, Do-Xuan-Hop // Bull. Soc. Med. Chir. Indochine. – 1937. – Vol. 15. – P. 1090.

158. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation / Y. Kyoden, S. Tamura, Y. Sugawara [et al.] // Clin. Transplant. – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 535-542. – DOI 10.1111/j.1399-0012.2009.01124.x.

159. Incidence of cholangitis and sepsis associated with percutaneous transhepatic biliary drain cholangiography and exchange: a comparison between liver transplant and native liver patients / D. Ginat, W.E.A. Saad, M.G. Davies [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2011. – Vol. 196, N 1. – P. W73-77. – DOI 10.2214/AJR.09.3925.

160. Influence of Donor and Recipient Gender on Liver Transplantation Outcomes in Europe: A Eltr Study / G. Germani, A. Ferrarese, R. Adam [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. S537-S538. – DOI 10.1016/s0168-8278(16)00956-9.

161. Internal biliary stenting during orthotopic liver transplantation: anastomotic complications, post-transplant biliary interventions, and survival / A.K. Mathur, S.N. Nadig, S. Kingman [et al.] // Clin. Transplant. – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 327-335. – DOI 10.1111/ctr.12518.

162. Internal biliary stenting in liver transplantation / E. Girard, O. Risse, J. Abba [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2018. – Vol. 403, N 4. – P. 487-494. – DOI 10.1007/s00423-018-1669-y.

163. Interventional treatment of a biliary stricture after adult right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis / G.H. Na, D.G. Kim, H.J. Choi [et al.] // HPB. – 2014. – Vol. 16, N 4. – P. 312-319. – DOI 10.1111/hpb.12151.

164. Intraductal Transanastomotic Stenting in Duct-to-Duct Biliary Reconstruction after Living-Donor Liver Transplantation: A Randomized Trial / K.Y. Santosh Kumar, J.S. Mathew, D. Balakrishnan [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2017. – Vol. 225, N 6. – P. 747-754. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.024.

165. Is early recurrence of hepatitis C associated with biliary anastomotic stricture after liver transplantation? / S. Fujita, T. Fujikawa, S. Mizuno [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 84, N 12. – P. 1631-1635. – DOI 10.1097/01.tp.0000295983.55088.96.

166. Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis / J.E. Jorgensen, A.K. Waljee, M.L. Volk [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2011. – Vol. 73, N 5. – P. 955-962. – DOI 10.1016/j.gie.2010.12.014.

167. Is Roux-en-Y choledochojejunostomy an independent risk factor for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation? / H. Hoekstra, C.I. Buis, R.C. Verdonk [et al.] // *Liver Transpl.* – 2009. – Vol. 15, N 8. – P. 924-930. – DOI 10.1002/lt.21764.
168. Is stenting necessary after balloon dilation of post-transplantation biliary strictures? Results of a prospective comparative study / H. Kulaksiz, K.H. Weiss, D. Gotthardt [et al.] // *Endoscopy.* – 2008. – Vol. 40, N 9. – P. 746-751. – DOI 10.1055/s-2008-1077489.
169. Jabłonska, B. End-to-end ductal anastomosis in biliary reconstruction: indications and limitations / B. Jabłonska // *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* – 2014. – Vol. 57, N 4. – P. 271-277. – DOI 10.1503/cjs.016613.
170. Jabłńska, B. Reconstructive Biliary Surgery in the Treatment of Iatrogenic Bile Duct Injuries / B. Jabłńska, P. Lampe // Brzozowski T, editor. *New advances in the basic and clinical gastroenterology.* – Rijeka (HR) : InTech, 2012. – P. 477-494.
171. Kim, S.H. Living donor right hepatectomy using the hanging maneuver by Glisson's approach under the upper midline incision / S.H. Kim, Y.K. Kim // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 401-406. – DOI 10.1007/s00268-011-1340-z.
172. Ko, G.-Y. Section 11. Radiological Intervention Approaches to Biliary Complications After Living Donor Liver Transplantation / G.-Y. Ko, K.-B. Sung // *Transplantation.* – 2014. – Vol. 97. – P. S43. – DOI 10.1097/01.tp.0000446275.51428.65.
173. Lammer, J. Biliary endoprotheses in tumors at the hepatic duct bifurcation / J. Lammer, K. Neumayer, H. Steiner // *Eur. J. Radiol.* – 1986. – Vol. 6, N 4. – P. 275-279. – ISSN 0720-048X.
174. Lee, D.W. Endoscopic management of anastomotic stricture after living-donor liver transplantation / D.W. Lee, J. Han // *Korean J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 261-268. – DOI 10.3904/kjim.2019.044.
175. Lee, S.-G. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients / S.-G. Lee // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2015. – Vol. 15, N 1. – P. 17-38. – DOI 10.1111/ajt.12907.
176. Lefkowitz, J.H. Diagnostic issues in liver transplantation pathology / J.H. Lefkowitz // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6, N 2. – P. 555-570, ix. – DOI 10.1016/s1089-3261(02)00003-x.

177. Liver Transplantation / K. Dilip Chakravarty, W.C. Lee, Y.Y. Jan [et al.]. – jaypee, 2010. – ISBN 978-81-8448-770-1.
178. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results / C.E. Broelsch, P.F. Whittington, J.C. Emond [et al.] // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214, N 4. – P. 428-437; discussion 437-439. – DOI 10.1097/00000658-199110000-00007.
179. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients / R.Y. Calne, R. Williams, J.L. Dawson [et al.] // *Br. Med. J.* – 1968. – Vol. 4, N 5630. – P. 541-546. – ISSN 0007-1447.
180. Living Donor Liver Transplantation Using Selected Grafts With 2 Bile Ducts Compared With 1 Bile Duct Does Not Impact Patient Outcome / D. Kollmann, N. Goldaracena, G. Sapisochin [et al.] // *Liver Transpl.* – 2018. – Vol. 24, N 11. – P. 1512-1522. – DOI 10.1002/lt.25197.
181. Longterm Analysis of Biliary Complications After Duct-to-Duct Biliary Reconstruction in Living Donor Liver Transplantations / S.Y. Hong, X.-G. Hu, H.Y. Lee [et al.] // *Liver Transpl.* – 2018. – Vol. 24, N 8. – P. 1050-1061. – DOI 10.1002/lt.25074.
182. Long-term follow-up of biliary complications after adult right-lobe living donor liver transplantation / P.T.W. Kim, M. Marquez, J. Jung [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2015. – Vol. 29, N 5. – P. 465-474. – DOI 10.1111/ctr.12538.
183. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) in patients with benign bilioenterostomy stricture / A. Weber, B. Rosca, B. Neu [et al.] // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 41, N 4. – P. 323-328. – DOI 10.1055/s-0029-1214507.
184. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation / S. Hwang, S.-G. Lee, K.-B. Sung [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2006. – Vol. 12, N 5. – P. 831-838. – DOI 10.1002/lt.20693.
185. Long-term Outcome of Endoscopic and Percutaneous Transhepatic Approaches for Biliary Complications in Liver Transplant Recipients / J. Rønning, E. Berglund, U. Arnelo [et al.] // *Transplant. Direct.* – 2019. – Vol. 5, N 3. – P. e432. – DOI 10.1097/txd.0000000000000869.
186. Long-term Outcome of Endoscopic Retrograde Biliary Drainage of Biliary Stricture Following Living Donor Liver Transplantation / J.K. Park, J.-I. Yang, J.K. Lee [et al.] // *Gut Liver.* – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 125-134. – DOI 10.5009/gnl18387.

187. Long-term outcomes of endoscopic treatment for duct-to-duct anastomotic strictures after living donor liver transplantation / T. Sato, H. Kogure, Y. Nakai [et al.] // *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver.* – 2019. – Vol. 39, N 10. – P. 1954-1963. – DOI 10.1111/liv.14219.

188. Long-term results of percutaneous biliary balloon dilation treatment for benign hepaticojejunostomy strictures: are repeated balloon dilations necessary? / F. Kucukay, R.S. Okten, M. Yurdakul [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR.* – 2012. – Vol. 23, N 10. – P. 1347-1355; quiz 1357. – DOI 10.1016/j.jvir.2012.07.004.

189. Low Measured Hepatic Artery Flow Increases Rate of Biliary Strictures in Deceased Donor Liver Transplantation: An Age-Dependent Phenomenon / P.T.W. Kim, H. Fernandez, A. Gupta [et al.] // *Transplantation.* – 2017. – Vol. 101, N 2. – P. 332-340. – DOI 10.1097/tp.0000000000001564.

190. Macías-Gómez, C. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence-based review / C. Macías-Gómez, J.-M. Dumonceau // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 7, N 6. – P. 606-616. – DOI 10.4253/wjge.v7.i6.606.

191. Magnetic compression anastomosis is useful in biliary anastomotic strictures after living donor liver transplantation / S.I. Jang, J.-H. Kim, J.Y. Won [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 74, N 5. – P. 1040-1048. – DOI 10.1016/j.gie.2011.06.026.

192. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the accurate diagnosis of biliary complications after liver transplantation: comparison with endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography - long-term follow-up / L.H. Katz, O. Benjaminov, A. Belinki [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. E163-169. – DOI 10.1111/j.1399-0012.2010.01300.x.

193. Management of Benign Biliary Stenosis and Injury: A Comprehensive Guide. Management of Benign Biliary Stenosis and Injury / eds. E. Dixon, C.M.V. Jr, G.R. May. – Springer International Publishing, 2015. – ISBN 978-3-319-22272-1.

194. Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation / A.S. Koksai, A.T. Eminler, E. Parlak [et al.] // *Transplant. Rev.* – 2017. – Vol. 31, N 3. – P. 207-217. – DOI 10.1016/j.trre.2017.03.002.

195. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review / D. Kao, S. Zepeda-Gomez, P. Tandon [et al.]

// Gastrointest. Endosc. – 2013. – Vol. 77, N 5. – P. 679-691. – DOI 10.1016/j.gie.2013.01.015.

196. Manfredi, R. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP): Biliary and Pancreatic Ducts. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) / R. Manfredi, R.P. Mucelli. – Mailand : Springer-Verlag, 2013. – ISBN 978-88-470-2843-2.

197. Manometric perfusion test in biliary strictures treatment / M. Cerna, R.P. Thomas, M. Köcher [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59, N 117. – P. 1354-1358. – DOI 10.5754/hge11095.

198. Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / S. Pandanaboyana, R. Bell, A.J. Bartlett [et al.] // Transpl. Int. – 2015. – Vol. 28, N 4. – P. 485-491. – DOI 10.1111/tri.12513.

199. Minimal hilar dissection prevents biliary anastomotic stricture after living donor liver transplantation / T. Ikegami, K. Shirabe, K. Morita [et al.] // Transplantation. – 2011. – Vol. 92, N 10. – P. 1147-1151. – DOI 10.1097/TP.0b013e3182336073.

200. Molnar, W. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter--a new therapeutic method / W. Molnar, A.E. Stockum // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. – 1974. – Vol. 122, N 2. – P. 356-367. – DOI 10.2214/ajr.122.2.356.

201. Monitoring Hepatocyte Dysfunction and Biliary Complication After Liver Transplantation Using Quantitative Hepatobiliary Scintigraphy / S.-J. Zou, D. Chen, Y.-Z. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, N 45. – DOI 10.1097/MD.0000000000002009.

202. Mosteller, R.D. Simplified calculation of body-surface area / R.D. Mosteller // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317, N 17. – P. 1098. – DOI 10.1056/NEJM198710223171717.

203. Moy, B.T. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation / B.T. Moy, J.W. Birk // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. 61-71. – DOI 10.14218/JCTH.2018.00028.

204. National assessment of early biliary complications after liver transplantation: economic implications / D.A. Axelrod, N. Dzebisashvili, K.L. Lentine [et al.] // Transplantation. – 2014. – Vol. 98, N 11. – P. 1226-1235. – DOI 10.1097/tp.000000000000197.

205. Novel Application of Internal-External Drainage Catheter as Biliary Stent for Percutaneous Transhepatic Treatment of Biliary Strictures in Living Donor Liver

Transplantation Recipient Patients / S. Server, S. Sabet, T. Sahin [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2019. – Vol. 51, N 7. – P. 2469-2472. – DOI 10.1016/j.transproceed.2019.01.153.

206. Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile / D.N. Gotthardt, J. Senft, P. Sauer [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2013. – Vol. 19, N 10. – P. 1142-1150. – DOI 10.1002/lt.23713.

207. Operative outcomes of adult-to-adult right lobe live donor liver transplantation: a comparative study with cadaveric whole-graft liver transplantation in a single center / C.L. Liu, S.T. Fan, C.M. Lo [et al.] // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243, N 3. – P. 404-410. – DOI 10.1097/01.sla.0000201544.36473.a2.

208. Optimal Biliary Drainage for Patients With Biliary Anastomotic Strictures After Right Lobe Living Donor Liver Transplantation / M.S. You, W.H. Paik, Y.H. Choi [et al.] // *Liver Transpl.* – 2019. – Vol. 25, N 8. – P. 1209-1219. – DOI 10.1002/lt.25472.

209. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation / S.H. Lee, J.K. Ryu, S.M. Woo [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 484-493. – DOI 10.1111/j.1399-0012.2008.00813.x.

210. Orthotopic homotransplantation of the human liver / T.E. Starzl, C.G. Groth, L. Brettschneider [et al.] // *Ann. Surg.* – 1968. – Vol. 168, N 3. – P. 392-415. – DOI 10.1097/00000658-196809000-00009.

211. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results / G.C. Sotiropoulos, G. Sgourakis, A. Radtke [et al.] // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87, N 11. – P. 1672-1680. – DOI 10.1097/tp.0b013e3181a5cf3f.

212. Outcome of post-liver transplant ischemic and nonischemic biliary stenoses treated with percutaneous interventions: The bologna experience / E. Giampalma, M. Renzulli, C. Mosconi [et al.] // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18, N 2. – P. 177-187. – DOI 10.1002/lt.22450.

213. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium / K.M. Olthoff, R.M. Merion, R.M. Ghobrial [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242, N 3. – P. 314-323, discussion 323-325. – DOI 10.1097/01.sla.0000179646.37145.ef.

214. Outcomes of adult-to-adult living donor liver transplantation: a single institution's experience with 335 consecutive cases / D. Morioka, H. Egawa, M. Kasahara [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245, N 2. – P. 315-325. – DOI 10.1097/01.sla.0000236600.24667.a4.

215. Outcomes of management for biliary stricture after living donor liver transplantation with hepaticojejunostomy using short-type double-balloon enteroscopy / T. Tomoda, K. Tsutsumi, H. Kato [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, N 12. – P. 5338-5344. – DOI 10.1007/s00464-016-4886-x.

216. Pascher, A. Bile duct strictures after liver transplantation / A. Pascher, U. Gerlach, P. Neuhaus // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30, N 3. – P. 320-325. – DOI 10.1097/MOG.0000000000000061.

217. Percutaneous Management of Benign Biliary Strictures with Large-Bore Catheters: Comparison between Patients with and without Orthotopic Liver Transplantation / J.M. Ludwig, G.R. Webber, S.J. Knechtle [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 219-225.e1. – DOI 10.1016/j.jvir.2015.10.021.

218. Percutaneous management of bile duct strictures and injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: a decade of experience / S. Misra, G.B. Melton, J.F. Geschwind [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 198, N 2. – P. 218-226. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.020.

219. Percutaneous transhepatic balloon dilatation of benign bilioenteric strictures: Analysis of technique and long-term outcome / C. Kulkarni, K. Sreekumar, S. Moorthy [et al.] // *Gastrointest. Interv.* – 2015. – Vol. 4. – P. 112-119. – DOI 10.18528/gii150001.

220. Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage for Biliary Stricture After Endotherapy Failure in Living Donor Liver Transplantation: A Single-Centre Experience from India / M. Jegadeesan, N. Goyal, H. Rastogi [et al.] // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2019. – Vol. 9, N 6. – P. 684-689. – DOI 10.1016/j.jceh.2019.03.004.

221. Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture / E.S. Kim, B.J. Lee, J.Y. Won [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69, N 1. – P. 38-46. – DOI 10.1016/j.gie.2008.03.1113.

222. Percutaneous transhepatic cholangiography / J. Remolar, S. Katz, B. Rybak [et al.] // *Gastroenterology.* – 1956. – Vol. 31, N 1. – P. 39-46. – ISSN 0016-5085.

223. Percutaneous transhepatic techniques for management of biliary anastomotic strictures in living donor liver transplant recipients / C.B. Kulkarni, N.K. Prabhu, N.P. Kader [et al.] // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 92. – DOI 10.4103/0971-3026.202950.

224. Percutaneously placed covered retrievable stents for the treatment of biliary anastomotic strictures following living donor liver transplantation / J. Kim, G.-Y. Ko, K.-B. Sung [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16, N 12. – P. 1410-1420. – DOI 10.1002/lt.22173.

225. Postoperative Imaging in Liver Transplantation: What Radiologists Should Know / A.K. Singh, A.C. Nachiappan, H.A. Verma [et al.] // *RadioGraphics.* – 2010. – Vol. 30, N 2. – P. 339-351. – DOI 10.1148/rg.302095124.

226. Post-transplant biliary complications: An analysis from a predominantly living donor liver transplant center / M. Wadhawan, A. Kumar, S. Gupta [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, N 6. – P. 1056-1060. – DOI 10.1111/jgh.12169.

227. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era / V. Sundaram, D.T. Jones, N.H. Shah [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, N 4. – P. 428-435. – DOI 10.1002/lt.22251.

228. Predictors of endoscopic treatment outcomes in the management of biliary problems after liver transplantation at a high-volume academic center / J.L. Buxbaum, S.W. Biggins, K.C. Bagatelos [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 73, N 1. – P. 37-44. – DOI 10.1016/j.gie.2010.09.007.

229. Predictors of the feasibility of primary endoscopic management of biliary strictures after adult living donor liver transplantation / Y.Y. Lee, G.-Y. Gwak, K.H. Lee [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, N 12. – P. 1467-1473. – DOI 10.1002/lt.22432.

230. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors / D.B. Neves, M.B. Rusi, L.G.G. Diaz [et al.] // *Einstein Sao Paulo Braz.* – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 567-572. – DOI 10.1590/S1679-45082016RW3585.

231. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation / J.B. Park, C.H.D. Kwon, G.-S. Choi [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86, N 11. – P. 1536-1542. – DOI 10.1097/tp.0b013e31818b2316.

232. Quality improvement guidelines for the reporting and archiving of interventional radiology procedures / R.A. Omary, M.A. Bettmann, J.F. Cardella [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*. – 2003. – Vol. 14, N 9 Pt 2. – P. S293-295. – DOI 10.1097/01.rvi.0000094601.83406.e1.

233. Quantifying the impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of a prognostic model / G.S. Collins, E.O. Ogundimu, J.A. Cook [et al.] // *Stat. Med.* – 2016. – Vol. 35, N 23. – P. 4124-4135. – DOI 10.1002/sim.6986.

234. Raia, S. Liver transplantation from live donors / S. Raia, J.R. Nery, S. Mies // *Lancet Lond. Engl.* – 1989. – Vol. 2, N 8661. – P. 497. – DOI 10.1016/s0140-6736(89)92101-6.

235. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study / C.E. Freise, B.W. Gillespie, A.J. Koffron [et al.] // *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* – 2008. – Vol. 8, N 12. – P. 2569-2579. – DOI 10.1111/j.1600-6143.2008.02440.x.

236. Relationship Between Bile Duct Reconstruction and Complications in Living Donor Liver Transplantation / S. Miyagi, N. Kawagishi, T. Kashiwadata [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2016. – Vol. 48, N 4. – P. 1166-1169. – DOI 10.1016/j.transproceed.2015.10.073.

237. Removable intraductal stenting in duct-to-duct biliary reconstruction in liver transplantation / H. Tranchart, S. Zalinski, A. Sepulveda [et al.] // *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 19-24. – DOI 10.1111/j.1432-2277.2011.01339.x.

238. Rendezvous ductoplasty for biliary anastomotic stricture after living-donor liver transplantation / S. Yoshiya, K. Shirabe, Y. Matsumoto [et al.] // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95, N 10. – P. 1278-1283. – DOI 10.1097/tp.0b013e31828a9450.

239. Report of the 24th Annual Congress of the International Liver Transplantation Society / E. De Martin, A. Hessheimer, R. Chadha [et al.] // *Transplantation.* – 2019. – Vol. 103, N 3. – P. 465-469. – DOI 10.1097/tp.0000000000002549.

240. Risk factors and clinical indicators for the development of biliary strictures post liver transplant: Significance of bilirubin / E.A. Forrest, J. Reiling, G. Lipka [et al.] // *World J. Transplant.* – 2017. – Vol. 7, N 6. – P. 349-358. – DOI 10.5500/wjt.v7.i6.349.

241. Risk Factors and Management for Biliary Complications Following Adult Living-Donor Liver Transplantation / T. Nakamura, T. Iida, H. Ushigome [et al.] // *Ann. Transplant.* – 2017. – Vol. 22. – P. 671-676. – DOI 10.12659/aot.905485.

242. Risk factors and survival outcomes of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation: / S. Jeong, X. Wang, P. Wan [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2017. – DOI 10.1177/2050640616688994.

243. Risk factors for biliary complications after liver transplantation / Y.B. Qian, C.L. Liu, C.M. Lo [et al.] // *Arch. Surg. Chic. Ill 1960.* – 2004. – Vol. 139, N 10. – P. 1101-1105. – DOI 10.1001/archsurg.139.10.1101.

244. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P.B. Cotton, D.A. Garrow, J. Gallagher [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, N 1. – P. 80-88. – DOI 10.1016/j.gie.2008.10.039.

245. Roux-en-Y choledochojejunostomy versus duct-to-duct biliary anastomosis in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis / M.M. Wells, K.P. Croome, E. Boyce [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45, N 6. – P. 2263-2271. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.01.066.

246. Ryu, C.H. Biliary strictures after liver transplantation / C.H. Ryu, S.K. Lee // *Gut Liver.* – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 133-142. – DOI 10.5009/gnl.2011.5.2.133.

247. Saad, W.E.A. Percutaneous management of postoperative anastomotic biliary strictures / W.E.A. Saad // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 11, N 2. – P. 143-153. – DOI 10.1053/j.tvir.2008.07.008.

248. Salvage cystic duct anastomosis using a magnetic compression technique for incomplete bile duct reconstruction in living donor liver transplantation / S. Marubashi, H. Nagano, E. Yamanouchi [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 33-37. – DOI 10.1002/lt.21934.

249. Salvage PTBD in post living donor liver transplant patients with biliary complications-a single centre retrospective study / A. Mukund, A. Choudhury, S. Das [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2020. – Vol. 93, N 1108. – P. 20191046. – DOI 10.1259/bjr.20191046.

250. Section 9. Technical details of microsurgical biliary reconstruction in living donor liver transplantation / T.-S. Lin, C.-L. Chen, A.M. Concejero [et al.] // *Transplantation.* – 2014. – Vol. 97 Suppl 8. – P. S34-36. – DOI 10.1097/01.tp.0000446273.13310.77.

251. Seldinger, S.I. A simple method of catheterization of the spleen and liver / S.I. Seldinger // *Acta Radiol.* – 1957. – Vol. 48, N 2. – P. 93-96. – DOI 10.3109/00016925709170936.
252. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation / Z. Ben-Ari, H. Weiss-Schmilovitz, J. Sulkes [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 130-136. – DOI 10.1046/j.1399-0012.2003.00135.x.
253. Sharma, S. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies / S. Sharma, A. Gurakar, N. Jabbour // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 759-769. – DOI 10.1002/lt.21509.
254. Shin, M. Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature / M. Shin, J.-W. Joh // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 27. – P. 6173-6191. – DOI 10.3748/wjg.v22.i27.6173.
255. Shin, M. Section 10. Endoscopic Management of Biliary Complications in Adult Living Donor Liver Transplantation / M. Shin, J.-W. Joh // *Transplantation.* – 2014. – Vol. 97. – P. S36. – DOI 10.1097/01.tp.0000446274.13310.b9.
256. Significance of proximal biliary dilatation in patients with anastomotic strictures after liver transplantation / S. St Peter, M.I. Rodriguez-Davalos, H.M. Rodriguez-Luna [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, N 7-8. – P. 1207-1211. – DOI 10.1023/b:ddas.0000037814.96308.7a.
257. Simoes, P. Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation / P. Simoes, V. Kesar, J. Ahmad // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, N 14. – P. 1856-1865. – DOI 10.4254/wjh.v7.i14.1856.
258. Staudacher, V. [Transplantation of an organ with vascular anastomoses] / V. Staudacher // *Riforma Med.* – 1952. – Vol. 66, N 39. – P. 1060. – ISSN 0035-5259.
259. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications / U. Baccarani, M. Isola, G.L. Adani [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 631-635. – DOI 10.1111/j.1399-0012.2009.01128.x.
260. Steyerberg, E. *Clinical Prediction Models : Statistics for Biology and Health* / E. Steyerberg. – 1. – New York : Springer-Verlag New York, 2009. – 500 p. – ISBN 978-0-387-77243-1.

261. Stratifying risk of biliary complications in adult living donor liver transplantation by magnetic resonance cholangiography / R. Kashyap, A. Bozorgzadeh, P. Abt [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 85, N 11. – P. 1569-1572. – DOI 10.1097/TP.0b013e31816ff21f.
262. Successful liver transplantation from a living donor to her son / R.W. Strong, S.V. Lynch, T.H. Ong [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322, N 21. – P. 1505-1507. – DOI 10.1056/NEJM199005243222106.
263. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient / Y. Hashikura, M. Makuuchi, S. Kawasaki [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 1994. – Vol. 343, N 8907. – P. 1233-1234. – DOI 10.1016/s0140-6736(94)92450-3.
264. Surgical revision of biliary strictures following adult live donor liver transplantation: patient selection, morbidity, and outcomes / T.W. Reichman, C. Sandroussi, D.R. Grant [et al.] // *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 69-77. – DOI 10.1111/j.1432-2277.2011.01372.x.
265. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation / F.C. Paes-Barbosa, P.C. Massarollo, W.M. Bernardo [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* – 2011. – Vol. 18, N 4. – P. 525-536. – DOI 10.1007/s00534-010-0346-5.
266. Tailored telescopic reconstruction of the bile duct in living donor liver transplantation / S.H. Kim, K.-W. Lee, Y.-K. Kim [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16, N 9. – P. 1069-1074. – DOI 10.1002/lt.22116.
267. Technical aspects of biliary reconstruction in adult living donor liver transplantation / X.-N. Feng, C.-F. Ding, M.-Y. Xing [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 136-142. – DOI 10.1016/s1499-3872(11)60022-2.
268. The blood supply of the hilar bile duct and its relationship to the communicating arcade located between the right and left hepatic arteries / H. Gunji, A. Cho, T. Tohma [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2006. – Vol. 192, N 3. – P. 276-280. – DOI 10.1016/j.amjsurg.2006.01.046.
269. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation / K. Noack, S.F. Bronk, A. Kato [et al.] // *Transplantation*. – 1993. – Vol. 56, N 3. – P. 495-500. – DOI 10.1097/00007890-199309000-00001.

270. The Preliminary Study on Procurement Biliary Convergence from Donors with Complicated Bile Duct Variant in Emergency Right Lobe Living Donor Liver Transplantation / S. Ye, J.-H. Dong, W.-D. Duan [et al.] // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 33-41. – DOI 10.1016/j.jceh.2016.09.016.

271. Therapeutic applications of catheter cholangiography / E.J. Ring, J.A. Oleaga, D.B. Freiman [et al.] // *Radiology.* – 1978. – Vol. 128, N 2. – P. 333-338. – DOI 10.1148/128.2.333.

272. Thirty years' experience with balloon dilation of benign postoperative biliary strictures: long-term outcomes / C.P. Cantwell, C.S. Pena, D.A. Gervais [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 249, N 3. – P. 1050-1057. – DOI 10.1148/radiol.2491080050.

273. To stent or not to stent: the use of transanastomotic biliary stents in liver transplantation and patient outcomes / M. Ong, K. Slater, P. Hodgkinson [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2018. – Vol. 88, N 6. – P. 603-606. – DOI 10.1111/ans.14383.

274. Transhepatic balloon dilation of anastomotic biliary strictures in liver transplant recipients: the significance of a patent hepatic artery / W.E.A. Saad, N.E.A. Saad, M.G. Davies [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR.* – 2005. – Vol. 16, N 9. – P. 1221-1228. – DOI 10.1097/01.rvi.0000173281.69988.57.

275. Tsujino, T. Management of biliary strictures after living donor liver transplantation / T. Tsujino, Y. Sugawara, M. Omata // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 70, N 3. – P. 599-600. – DOI 10.1016/j.gie.2009.01.033.

276. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial / R. López-Andújar, E.M. Orón, A.F. Carregnato [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 258, N 1. – P. 21-29. – DOI 10.1097/SLA.0b013e318286e0a0.

277. Type of Preservation Solution, UW or HTK, Has an Impact on the Incidence of Biliary Stricture following Liver Transplantation: A Retrospective Study / R. Karakoyun, A. Romano, J. Nordström [et al.] // *J. Transplant.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 8150736. – DOI 10.1155/2019/8150736.

278. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction / H. Iwano, S. Ryozaawa, N. Ishigaki [et al.] // *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* – 2011. – Vol. 23, N 1. – P. 43-48. – DOI 10.1111/j.1443-1661.2010.01036.x.

279. United Network for Organ Sharing. OPTN Policies [Электронный ресурс]. – URL: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn\\_policies.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf) (дата обращения: 02.05.2020).

280. USE OF THE DATA / QUOTING DATA [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.transplant-observatory.org/uses-of-dataquoting-data/> (дата обращения: 01.05.2020).

281. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K.M. Olthoff, L. Kulik, B. Samstein [et al.] // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 943-949. – DOI 10.1002/lt.22091.

282. Vascular and biliary variants in the liver: implications for liver surgery / O.A. Catalano, A.H. Singh, R.N. Uppot [et al.] // *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc.* – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 359-378. – DOI 10.1148/rg.282075099.

283. Villa, N.A. Management of Biliary Strictures After Liver Transplantation / N.A. Villa, M.E. Harrison // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 316-328. – ISSN 1554-7914.

284. Vries, Y. de. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies / Y. de Vries, F.A. von Meijenfeldt, R.J. Porte // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2018. – Vol. 1864, N 4 Pt B. – P. 1507-1515. – DOI 10.1016/j.bbadis.2017.06.013.

285. Wang, S.F. Biliary complications after living donor liver transplantation / S.F. Wang, Z.Y. Huang, X.P. Chen // *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* – 2011. – Vol. 17, N 10. – P. 1127-1136. – DOI 10.1002/lt.22381.

286. Welch, C. A note on transplantation of the whole liver in dogs. / C. Welch // *Transpl. Bull.* – 1955. – N 2. – P. 54-5.

287. Yamanouchi, E. A new interventional method : magnetic compression anastomosis with rear earth magnets / E. Yamanouchi // *Cardiovasc Interv Radiol.* – 1998. – Vol. 121. – P. 155.

288. Yen, L.-H. Imaging complications of liver transplantation: a multimodality pictorial review / L.-H. Yen, J.C. Sabatino // *Abdom. Radiol. N. Y.* – 2019. – DOI 10.1007/s00261-019-02270-2.