

Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения

Н. Д. Венцловайте¹, Н. А. Ефремова¹, Л. Г. Горячева^{1,2}, О. А. Герасимова³

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация печени сегодня является единственным радикальным методом лечения пациентов с фульминантной и хронической печеночной недостаточностью в стадии декомпенсации. Усовершенствование техники операции и тактики ведения пациентов позволило добиться высокого процента выживаемости, трансплантация стала доступным и безопасным методом и для детей, в том числе с массой тела менее 10 кг. Однако на данный момент существует ряд нерешенных проблем, связанных с послеоперационными осложнениями, значительно влияющих на результаты трансплантации. В данной статье представлен обзор российской и зарубежной литературы, отражающей достижения в области трансплантации печени за последние десятилетия, обозначение актуальных проблем и путей их решения.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, трансплантация печени, дети, цитомегаловирусная инфекция, трансплантация гепатоцитов

Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions

N. D. Ventslovayte¹, N. A. Efremova¹, L. G. Goriacheva^{1,2}, O. A. Gerasimova³

¹Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, Russia

Liver transplantation today is the only radical method of treatment decompensating fulminant and chronic liver failure. The operation technic and patient care improvement made it possible to achieve a high survival rate. Transplantation has become an available and safe method for children, including patients weighing less than 10 kg. However, at the moment there are a number of unsolved problems. Postoperative complications can significantly affect the results of transplantation. This article provides a Russian and foreign literature overview, reflecting the achievements in the field of liver, identifying current problems and solutions.

Keywords: liver failure, liver transplantation, children, cytomegalovirus infection, hepatocyte transplantation

Для цитирования: Н. Д. Венцловайте, Н. А. Ефремова, Л. Г. Горячева, О. А. Герасимова. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения. *Детские инфекции*. 2020; 19(2):52-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57

For citation: N. D. Ventslovayte, N. A. Efremova, L. G. Goriacheva, O. A. Gerasimova. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):52-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57

Контактная информация: Венцловайте Наталья Дмитриевна (Natalya Ventslovayte), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия; Junior Researcher of viral hepatitis department, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; ventslovayte.nd@mail.ru; orcid.org/0000-0002-9793-8358

Трансплантация печени (ТП) сегодня является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии печеночной недостаточности. С момента проведения первой в мире ортотопической трансплантации печени, выполненной Т. Starzl в 1963, были усовершенствованы методики проведения операции, принципы иммуносупрессии, тактика ведения пациентов с учетом основного заболевания, что привело к значительному снижению смертности, сведению к минимуму риска развития послеоперационных осложнений и рецидивов, а также выраженному улучшению качества жизни таких больных [1, 2].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно осуществляется 20 200 пересадок печени (14,6% составляет прижизненное донорство). Мировая статистика свидетельствует о средней выживаемости реципиентов: 90% в течение 1-го года, до 50–75% — на протяжении 5 лет [3, 4]. Острое отторжение встречается примерно у трети реципиентов в течение 3-х месяцев после ТП,

как правило, хорошо поддается лечению при своевременном выявлении [4, 5]. В 2017 году печень была трансплантирована 438 пациентам. НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова стал лидером по числу педиатрических трансплантаций печени в год среди центров Европы и США: новый орган получили 106 детей [6].

Показания к проведению и формирование листа ожидания трансплантации печени (ЛО ТП). Показания к ТП в детском возрасте включают в себя: хронические заболевания печени в стадии декомпенсации (билиарная атрезия, синдром Алажиля, семейный холестаз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит), болезни метаболизма, острая печеночная недостаточность, злокачественные образования печени, а также другие заболевания, протекающие с поражением печени (синдром Бадда-Кари, болезнь Кароли, неонатальный гемохроматоз, травмы и т.д.) [5].

Основной причиной печеночной недостаточности у детей являются врождённые нарушения метаболизма, а также атрезия желчных протоков. На долю билиарной атрезии приходится около половины (43—55%) всех ОТП, при выявлении дефицита α 1-антитрипсина, наиболее частого метаболического заболевания, приводящего к печеночной недостаточности, частота пересадок составляет 13%. Злокачественные поражения печени составляют 9,6%, реже пересадка печени осуществляется при аутоиммунном гепатите (3,0%), первичном склерозирующем холангите (2,5%) [2, 5, 7—10].

В каждом медицинском центре, осуществляющем ТП, формируется лист ожидания трансплантации печени — динамически обновляемый регистр пациентов, требующих пересадки, прошедших полное обследование по определенной программе, не имеющих абсолютных противопоказаний к операции, подписавших согласие на проведение трансплантации. Пациенты, внесенные в ЛО, называются потенциальными реципиентами [11]. Очередность выполнения ортотопической трансплантации печени определяется Медицинским статусом пациента в листе ожидания [11]. До 2002 г. для определения класса неотложности применялась шкала Child-Pugh (UNOS, 1997 г.). В 2002 г. в клинике Мейо (США) классификация тяжести состояния пациента с терминальными заболеваниями печени шкала была усовершенствована, получила название MELD (Model for End-Stage Liver Disease), в ней субъективная оценка (выраженность асцита, степень энцефалопатии) была сведена к минимуму [12]. Еще одним достоинством данной шкалы стал учет функции почек на основании уровня креатинина [13]. Формула расчета MELD: $0,95 \times \text{Log } e \text{ (креатинин мг/дл)} + 0,378 \times \text{Log } e \text{ (билирубин мг/дл)} + 1,120 \times \text{Log } e \text{ (МНО)} + 0,643$.

В настоящее время используются модифицированные шкалы, одна из которых учитывает уровень сывороточного натрия как предиктора ранней смертности — шкала MELD-Na. Пациенты с рефрактерным асцитом, при сохранении функций печени и почек, имеют высокий риск летальности. Снижение уровня натрия на 1 мэквл/л приводит к повышению вероятности 3-месячной летальности на 12% [13]. Для детей разработана другая модификация формулы MELD — Pediatric for End-Stage Liver Disease (PELD), учитывающая также уровень билирубина, альбумина, а также возраст и физическое развитие ребенка [14].

Формула расчёта PELD: $P = 4,80 \times \text{Ln(общий билирубин (мг/дл))} + 18,57 \times \text{Ln(МНО)} - 6,87 \times \text{Ln(альбумин, г/дл)} + 4,36 \times \text{(возраст менее года} - 1, \text{ более 1 года} - 0) + 6,67 \times \text{(физическое развитие: показатели по массе или росту ниже средних значений более, чем на 2 стандартных отклонения} - 1, \text{ менее или норма} - 0)$.

Важным аспектом ведения пациентов в ЛО ТП является динамическое наблюдение с целью выявления противопоказаний для трансплантации — декомпенсации хронического сопутствующего заболевания, инфекционного заболевания у потенциального реципиента, внепеченочного метастазирования опухолей печени, вновь выявленных онкопатологий и пр. При выявлении противопоказаний пациент переводится в неактивную фазу, либо ставится вопрос об исключении больного из ЛО ТП [2, 11].

Актуальные проблемы, связанные с трансплантацией печени у детей, и пути их решения. Высокий риск неблагоприятного течения посттрансплантационного периода в прошлом был связан с несоответствием размеров печени взрослого донора и реципиента детского возраста, что приводило к тяжелому осложнению — large-for-size-syndrome — развитию интраабдоминальной гипертензии и, как следствие, компартмент-синдрома [15]. Для повышения послеоперационной выживаемости детей стали использовать редуцированный трансплантат взрослого донора, в результате сформировалась методика split-трансплантации печени, то есть ее разделение (in situ/ex vivo) на два жизнеспособных трансплантата [16]. Однако, в случае, когда вес ребенка на момент трансплантации составляет менее 5 кг, риск потери трансплантата значительно возрастает. В таких случаях производится расчет graft-to weight ratio и выполняется редукция трансплантата (неанатомическая резекция и моносегментарная трансплантация печени) [17].

Другая проблема связана с особенностью иммунной системы ребёнка, которая способствует более частому отторжению донорской печени в сравнении со взрослыми реципиентами. Внедрение в клиническую практику ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин А и такролимус, способствовали пересмотру иммуносупрессивной терапии, что привело к улучшению результатов трансплантации и увеличению количества операций [2].

Несмотря на достижение значительного снижения послеоперационной летальности, высокого процента выживаемости трансплантата в течение нескольких лет благодаря усовершенствованию техники проведения операции, тактики ведения пациентов, многие вопросы остаются нерешенными. В частности, нет общих принципов профилактики развития цитомегаловирусной инфекции в посттрансплантационном периоде, реинфекции вирусных гепатитов В и С в трансплантате, предотвращения реакций острого и хронического отторжения, билиарных и сосудистых осложнений. Остро стоит проблема поиска совместимого донора, в особенности при развитии фульминантной печеночной недостаточности.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в посттрансплантационном периоде. Из всех инфекционных осложнений ЦМВИ является основной причиной развития острого и хронического отторжения трансплантата. Она способствует присоединению других оппортунистических инфекций, повышает риск развития посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, а также может поражать желчные протоки, приводя к значимым сужениям протоков вне зоны анастомоза [18, 19]. Активная инфекция в 3 раза повышает риск летальности в течение 5 лет после трансплантации. Без проведения специфической профилактики ЦМВ-вирусемия наблюдается у 18–29% взрослых пациентов и 36–44% детей, среди которых ЦМВ-заболевания развиваются в 60,6% случаев [20, 21].

К наиболее значимым факторам риска ЦМВИ относятся уровень вирусной нагрузки, степень иммуносупрессии, выраженность лимфопении перед трансплантацией, частота гемотрансфузий. В американском исследовании под руководством Н. Seung была доказана генетическая предрасположенность к ЦМВИ: в случае гомозиготности по TLR-2, R753 Q SNP гена, кодирующего структуру TLR-2-рецептора, ответственного за первичное распознавание инфекционного агента на поверхности клетки [18, 22]. Еще одним из наиболее значимых факторов риска является серологический статус донора и реципиента: наибольший риск наблюдается при первичном инфицировании реципиента при получении печени от серопозитивного донора: D(+)/R(-); по данным некоторых авторов, к группе высокого риска также относятся серопозитивные реципиенты, получившие печень от ЦМВ-негативного донора: D(-)/R(+), поскольку при реактивации инфекции на фоне иммуносупрессии в первую очередь происходит поражения наивного в отношении ЦМВ пересаженного органа с развитием ЦМВ-гепатита и повторных реакций отторжения. По данным Verma и соавт., заболеваемость для групп D(+)/R(-), D(-)/R(+), D(+)/R(+) составляет 16,7%, 17,5%, 8,3% соответственно [23].

Общепринятые рекомендации по оптимальным срокам проведения профилактики ЦМВИ в посттрансплантационном периоде у детей на данный момент не разработаны. Существуют 3 стратегии применения противовирусной терапии: 1) универсальная противовирусная профилактика (применение ганцикловира/валганцикловира с 7–10 дня после трансплантации до 3–6 мес. в зависимости от серологического статуса), 2) превентивная терапия (мониторинг ПЦР ДНК ЦМВ/рр65-антигенемии в течение 90 дней от момента ОТП, противовирусные препараты вводятся при достижении порога более 2000 копий ДНК ЦМВ/мл), 3) гибридный метод (в течение 2-х недель после операции вне зависимости от серологического

статуса реципиента вводится ганцикловир с последующим мониторингом количества ДНК ЦМВ в крови в течение 3-х лет) [18, 24].

При долгосрочном применении противовирусных препаратов развиваются нежелательные явления (такие как нейтропения, тромбоцитопения, анемия, повышение сывороточного креатинина, кожная сыпь, зуд, диспептические явления, реактивный панкреатит и др.), через 3 месяца применения ганцикловира до 10% пациентов развивают резистентность к данному препарату [25]. Но при ранней отмене противовирусной терапии высока вероятность манифестации ЦМВИ, реакций отторжения трансплантата.

Для определения оптимальной универсальной тактики ведения таких пациентов на сегодняшний день проведено недостаточное число исследований. В 2011–2015 гг. на базе ФНЦТИО им. В.И. Шумакова проводилось исследование по диагностике, профилактике и лечению ЦМВИ, был разработан собственный подход к ведению данной группы больных. Использовалась длительная противовирусная профилактика до 200 дней после трансплантации печени с применением ганцикловира/валганцикловира и регулярным контролем активности (1 р. в 7 дней при нахождении пациента в стационаре выполнялась количественная ПЦР, в последующем при переходе в амбулаторное звено кратность обследования составила 1 р./3 мес.). Специфическая терапия каждого эпизода ЦМВИ (при необходимости с применением внутривенных иммуноглобулинов), после проведения двукратного контроля методом ПЦР осуществляется переход на профилактические дозы противовирусных препаратов. В результате, ЦМВИ была выявлена у 42% пациентов в течение 100 дней после ОТП, 57% — до 300 дней, 77% — до 1500 дней, при этом ЦМВ-заболевание было диагностировано лишь у 3% пациентов, а частота отторжения трансплантата органа не повысилась [18].

Особенности ведения пациентов с циррозом печени, вызванным вирусами гепатита В и С. Пациенты с хроническими вирусными гепатитами подлежат тщательному мониторингованию вирусной нагрузки ввиду высокой вероятности развития возвратной инфекции в трансплантате [11]. Наличие активной HBV-инфекции служит противопоказанием к проведению операции. После проведения противовирусной терапии аналогами нуклеозидов, при отсутствии репликации пациент может быть прооперирован. Во время операции и в течение 12 месяцев после трансплантации печени пациенты должны получать профилактику специфическим иммуноглобулином. Интраоперационно в течение агепатического периода пациенту вводится 10 000 МЕ препарата, в течение 7 дней после операции — 2 000 МЕ, затем 1 р. в 2 недели по 2 000 МЕ. Такой подход позволяет пред-

отвратить инфицирование печени у 75—85% пациентов [26].

У пациентов с циррозом печени HCV-этиологии предотвратить инфицирование пересаженной печени невозможно. Попадание вируса в трансплантат происходит интраоперационно, во время реперфузии. У всех пациентов в послеоперационном периоде развивается острый гепатит С в сроки от 1 до 2 месяцев. Тяжесть и скорость его прогрессирования зависит от дооперационного уровня репликации. В этой связи актуально проведение дооперационной противовирусной терапии с целью элиминации вируса или снижения вирусной нагрузки [27].

ABO-несовместимая трансплантация печени. Внедрение прижизненного донорства фрагментов печени значительно расширило донорский пул. Однако зачастую трансплантологи сталкиваются с проблемой отсутствия ABO-совместимых доноров при наличии неотложных показаний к трансплантации. ABO-несовместимая трансплантация печени стала применяться с 1960-х годов. В начале данная операция рассматривалась как метод отчаяния в связи с высокой частотой развития свёрхосторого и острого отторжения, а также билиарных и сосудистых осложнений [28, 29]. В печени антигены ABO экспрессируются в основном на эндотелии сосудов и в клетках желчных путей. Связывание изоагглютининов с чужими антигенами ABO инициирует классический путь активации комплемента, приводящий к образованию MAC-комплекса, который повреждает эндотелий сосудов и приводит к некротическому васкулиту и тромбозу [30, 31].

Для решения данной проблемы были разработаны следующие способы преодоления эндотелиального повреждения: 1) аферез и иммуносорбция — методы, значительно снижающие титры анти-A/B антител, 2) локальное введение метилпреднизолона, ингибирующего протеазы и ПГЕ1 в течение первых недель после трансплантации, 3) применение ритуксимаба (моноклонального антитела против CD20 В-лимфоцитов) за счет снижения числа клеток-предшественников плазмочитов, отвечающих за клональную экспансию во время острого отторжения трансплантата, 4) спленэктомия в целях снижения выброса антител после ABO-несовместимой трансплантации, 5) введение внутривенных иммуноглобулинов (индуцируют апоптоз В-клеток, предотвращая антитело-опосредованное повреждение) [32—36].

В результате применения вышеуказанных методик за последние 10 лет выживаемость трансплантатов и реципиентов при ABO-несовместимой пересадки печени значительно возросла. По данным, опубликованным Song с соавт., 3-х летняя выживаемость трансплантата в группе после ABO-несовместимой трансплантации в сравнении с ABO-совместимой составила

90,9% против 89,4% соответственно [35]. По данным Цирульниковой И.Е. с соавт., в группе детей, перенесших ABO-несовместимую трансплантацию, выживание в течение месяца, в течение года и в течение 4 лет после операции составило 92,8%, 92,8% и 92,8%, при ABO-совместимой трансплантации — 90,1%, 85,3% и 80,7%, соответственно [28, 29].

Общепринятым на настоящий момент считается следующий протокол: введение за 2—3 недели до трансплантации 1 дозы ритуксимаба (300—375 мкг/м²), использование плазмообмена до пересадки показано при уровне антител выше 1:8. После операции рекомендована тройная иммуносупрессивная терапия (такролимус, микофенолата мофетил и глюкокортикостероиды), плазмообмен при уровне антител выше 1:64 [28, 29, 34].

Трансплантация гепатоцитов. Для обеспечения функции печени у пациентов, требующих срочной пересадки, были предприняты попытки трансплантации гепатоцитов, чтобы достичь выживаемости пациентов до момента получения подходящего органа. Эффективность такой трансплантации была доказана в экспериментальных моделях на животных с острой печеночной недостаточностью. Выживаемость составила 60% [37]. Основанные на доклинических данных клинические испытания были начаты в различных центрах (University of Nebraska; Cliniques St. Luc, Universite Catholique de Louvain, Brussels; Institute of Liver Studies, Guy's, King's, and St. Thomas' School of Medicine, London и др.) [38, 39, 40]. Гепатоциты для трансплантации были выделены из сегментов цирротической печени и трансплантированы путем инъекции в порталную, селезёночную вены или селезёночную артерию. Несмотря на хорошую переносимость таких инъекций, каких-либо улучшений в плане восстановления печеночной функции не было отмечено.

В последующих исследованиях эмбриональные гепатоциты человека стали вводить интраперитонеально. Трансплантации подверглись 7 пациентов с острой печеночной недостаточностью продолжительностью более 2 недель. Наблюдался положительный эффект, что связано с метаболической и дезинтоксикационной функциями гепатоцитов. Более того, впервые было замечено, что гепатоциты способны делиться и распространяться, тем самым повышая дезинтоксикационную и метаболическую функции [38, 39, 40]. Описан случай эффективной трансплантации гепатоцитов беременной женщине, случаи пересадки гепатоцитов детям с метаболическими дефектами (дефицит орнитин-карбоксилазы, дефект цикла мочевины, болезнь Рефсуна, гликогеноз I типа). После выполнения процедуры наблюдалось улучшение клинического состояния пациентов [40, 41].

Несмотря на безопасность и эффективность трансплантации клеток печени имеет ограниченное

применение ввиду кратковременности функционирования и трудностей с приживлением гепатоцитов. На сегодняшний день разрабатываются новые технологии, использующие бесклеточную модель печени человека (которая служит «строительными лесами», основой для заселения донорскими клетками), а также стимуляцию факторами пролиферации. Для решения проблемы нехватки донорских гепатоцитов, (которые в основном изолируются из печени, не подходящей для трансплантации, либо из фрагментов печени, использованной для трансплантации детям), разрабатываются способы их получения путем роста и дифференцировки стволовых клеток. Сложность и опасность этого метода состоит в риске загрязнения популяции опухолеобразующими клетками [38].

Заключение

Таким образом, за последние 10 лет лечение заболеваний печени, в особенности метаболических, путем трансплантации гепатоцитов, получило существенное развитие. Полная реализация возможностей данного метода пока не достигнута ввиду ряда вышеперечисленных проблем, но ведутся активные разработки по их решению. Трансплантация гепатоцитов является перспективным направлением в лечении печеночной недостаточности, в будущем способным стать достойной альтернативой ортотопической трансплантации печени.

Литература/References:

- Starzl T.E. The puzzle people: Memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press. 1992.
- Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых. Педиатр. 2015. 3. [Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Liver transplantation in childhood and in adults. *Pediatr.* 2015. 3. (In Russ.)]
- Национальные клинические рекомендации. Трансплантация печени. 2016 г. Пересмотр 4. <https://www.who.int/transplantation/knowledgebase/ru/> [National clinical guidelines. *Liver Transplantation*, 2016. Revision 4. (In Russ.)]
- Éboli L., Tannuri et al. Comparison of the Results of Living Donor Liver Transplantation Due to Acute Liver Failure and Biliary Atresia in a Quaternary Center. *Transplant Proc.* 2017. 49(4):832–835. doi:10.1016/j.transproceed.2017.03.001
- Kohli R., Cortes M. et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child.* 2018. 103(2):192–198. doi:10.1136/archdischild-2015-31002
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. Вестник трансплантологической и искусственных органов, 2018. 2:140–143. [Gauthier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2017. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2018. 2:140–143. (In Russ.)] doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-6-26
- Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Ефремова Н.А., Котив М.Я., Мукомолова А.Л. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей. Журнал инфектологии. 2010; 2(2):6–13. [Lobzin Yu.V., Goryacheva L.G., Rogozina N.V., Efremova N.A., Kotiv M.Ya., Mukomolova A.L. New diagnostic capabilities and prospects for the treatment of liver damage in children. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology.* 2010; 2 (2): 6–13. (In Russ.)] doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-2-6-13
- O’Leary J.G., Lepe R. et al. Indications for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2008; 134:1764–1776. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.028
- Мойсюк Я.Г., Малиновская Ю.О., Богомолов П.О. Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы. Вестник Медси. 2017. 29. [Moisyuk Ya.G., Malinovskaya Yu.O., Bogomolov P.O. Liver transplantation. Modern achievements and problems. *Vestnik Medsi.* 2017. 29. (In Russ.)]
- Farkas S., Hackl C. et al. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4(5). doi:10.1101/cshperspect.a015602
- Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И. и др. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени. Трансплантология, 2009. 1:13–19. [Khubutia M.Sh., Andreytseva O.I. et al. Methods of forming and maintaining a «waiting list» for liver transplantation. *Transplantologiya=Transplantation*, 2009. 1: 3–19. (In Russ.)]
- Flodén A. Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for liver transplantation in 1999 and 2004. *Transplant Proc.* 2007. (2):385–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.013
- Малаева Е. Г. Оценка тяжести и прогноза заболевания у пациентов с циррозом печени. Лечебное дело. 2012. 4:80–85. [Malaeva E. G. Assessment of the severity and prognosis of the disease in patients with cirrhosis. *Lechebnoye Delo.* 2012. 4:80–85. (In Russ.)]
- Freeman R.B., Wiesner R.H., Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant.* 2004. 4:114–131. doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.00403.x
- Готье С.В., Джанбеков Т.А., Ахаладзе Д.Г. Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. 17(4):77–89. [Gauthier S.V., Dzhanbekov T.A., Akhaladze D.G. The use of «large» grafts of the left lateral sector of the liver in young children. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 17 (4): 77–89. (In Russ.)] DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-77-89
- Herden U., Wischhusen F., et al. A formula to calculate the standard liver volume in children and its application in pediatric liver transplantation. *Transpl. Int.* 2013. 12:1217–24. doi: 10.1111/petr.13104
- Kasahara M., Sakamoto S., Shigeta T., et al. Reducing the thickness of left lateral segment grafts in neonatal living donor liver transplantation. *Liver transplant.* 2013 Feb; 19(2):226–8. doi: 10.1002/lt.23572
- Жилкин И.В. Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени: Автореф. дисс. ... к.м.н. Москва, 2016. [Zhilkin I.V. Prevention of cytomegalovirus infection in children with liver transplantation: Abstract. diss. ... Ph.D. Moscow, 2016. (In Russ.)]
- Gotthardt D.N., Senft J., Sauer P. [et al.] Occult cytomegalovirus cholangitis as a potential cause of cholestatic complications after orthotopic liver transplantation? A study of cytomegalovirus DNA in bile. *Liver Transplantation Society.* 2013. 10(19):1142–1150.
- Kawano Y., Mizuta K., Sanada Y. [et al.] Risk Factors of Cytomegalovirus Infection After Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2014, 10(46):3543–3547. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.150
- Indolfi G., Heaton N., Smith M. [et al.] Effect of early EBV and/or CMV viremia on graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012. 1(26): E55–E61. 10.1111/j.1399-0012.2011.01535.x
- Kang S.H., Abdel-Massih R.C., Brown R.A. [et al.] Homozygosity for the toll-like receptor 2 R753Q single-nucleotide polymorphism

- is a risk factor for cytomegalovirus disease after liver transplantation. *The Journal of infectious diseases*. 2012. 4(205):639–646.
23. Sang-Oh Lee, Raymond R Razonable. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2010 September 27; 2(9):325–336. doi: 10.4254/wjh.v2.i9.325
 24. Цирульникова О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г. Клиническое значение цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016, 1:67–77. [Tsiurulnikova O.M., Zhilkin I.V., Akhaladze D.G. The clinical significance of cytomegalovirus infection in children after liver transplantation. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2016, 1:67–77. (In Russ.)] doi.org/10.15825/1995-1191-2016-1-67-77
 25. Петрова Г.В., Шахгильдян В.И. и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2016, 15(2): 61–68. [Petrova G.V., Shakhgildyan V.I., Chistozvonova E.A., Pugacheva T.A., Turkot N.V., Egorova M.V., Sautenko O.U., Astasheva I.B., Romanova O.V., Kostycheva N.V., Grigorieva T.A., Kulagina M.G. Experience with the use of antiviral therapy for congenital generalized cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016, 15(2):61–68. (In Russ.)] doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-61-68
 26. Андрейцева О.И., Козлова А.В., Сюткин В.Е. Трансплантация печени и HBV-инфекция. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2009; 11(4):110–117. [Andreitseva O.I., Kozlova A.V., Syutkin V.E. Liver transplantation and HBV infection. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2009; 11(4): 110–117. (In Russ.)]
 27. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е. Применение софосбувира для лечения возвратного гепатита С после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2017; 9(1):13–22. [Khubutia M.Sh., Syutkin V.E. The use of sofosbuvir for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantologiya=Transplantology*. 2017; 9(1):13–22. (In Russ.)] doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-13-22.
 28. Цирульникова И.Е., Шевченко О.П. ABO-несовместимая трансплантация печени у детей: анализ мирового опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012. 4:115–123. [Tsiurulnikova I.E., Shevchenko O.P. ABO-incompatible liver transplantation in children: analysis of world experience. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*. 2012. 4:115–123. (In Russ.)] doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-115-123
 29. Цирульникова И.Е. Трансплантация печени детям от ABO-несовместимых доноров: Автореф. дисс. ... к.м.н. Москва, 2014:25. [Tsiurulnikova I.E. Liver transplantation for children from ABO-incompatible donors: Abstract. diss. ... Ph.D. Moscow, 2014: 25.] (In Russ.)
 30. Rouger P.H., Poupon R., Gane P., et al. Expression of blood group antigens including HLA markers in human adult liver. *Tissue Antigens*. 2008; 27(2):78–86.
 31. Watkins W.M. The ABO blood group system: historical background. *Transfus Med*. 2001; 11(4):243–265. doi:10.1046/j.1365-3148.2001.00321.x
 32. Dahlgren U.S., Bennet W. ABO-Incompatible Liver Transplantation. A Review of the Historical Background and Results. *International Reviews of Immunology*, 2019. 38:1–11.
 33. Raut V., Mori A., Kaido T., et al. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplant*. 2012; 93(1):99–105.
 34. Genberg H., Kumlien G., Wennberg L., et al. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(7):2394–2400. doi:10.1093/ndt/gfr237.
 35. Song G.-W., Lee S.-G., Hwang S. et al. No immunological failure in 100 cases of ABO-incompatible adult living donor liver transplantation under rituximab prophylaxis. 24th International Congress of The Transplantation Society. 2012, Berlin, Germany.
 36. Okada N., Sanada Y. et al. The impact of rituximab in ABO-incompatible pediatric living donor liver transplantation: the experience of a single center. *Pediatr Transplant*. 2015; 19:279–286. doi: 10.1111/ptr.12445.
 37. Мирзакулов А.Г. Роль эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности. *Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии*. С-Пб, 2017:248. [Mirzakulov A.G. *The role of embryonic hepatocytes in the treatment of acute liver failure*. Actual problems of hepatobiliary surgery. St. Petersburg, 2017: 248. (In Russ.)]
 38. Hammada M. Hepatocyte transplantation in children with liver cell failure. *Electronic Physician*. 2016 Oct, doi: 10.19082/3096
 39. Khan A.A., Parveen N. et al. Cell Therapy for acute liver failure. Ideal source of cell. *J Stem Cells Regen Med*; 2008, 4(1):2–8. PMID: 24693024
 40. Khan A.A., Habeeb A. et al. Peritoneal transplantation of human fetal hepatocytes for the treatment of acute fatty liver pregnancy. A case report. *Trop Gastroenterol*, 2004; 25(3):141–3.
 41. Hewitt N.J., Lachon M.J.G. et al. Primary hepatocyte: Current understanding of the regulation of metabolic enzymes and transporter proteins, and pharmaceutical practice for the use of hepatocytes in metabolism, enzyme induction, transporter, clearance, and hepatotoxicity studies. *Drug Metabolism Reviews*; 2007; 39(1):159–234. doi: 10.1080/03602530601093489

Информация о соавторах:

Ефремова Наталья Александровна (N. Efremova), младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, СПб, Россия; Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; naftusy@inbox.ru; orcid.org/0000-0001-7976-1045

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goriacheva), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, СПб, Россия; MD, Professor, leading Researcher of viral hepatitis department Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; goriacheva@list.ru; orcid.org/0000-0001-7890-733X

Герасимова Ольга Анатольевна (O. Gerasimova), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия; MD, Professor, leading Researcher, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology of Academician A.M. Granov, St. Petersburg, Russia; ren321@mail.ru; orcid.org/0000-0003-2690-5062

Статья поступила 28.02.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.