

*На правах рукописи*

Твердов Иван Вадимович

Трансплантационные технологии в лечении детей с новообразованиями печени

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва, 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Грачев Николай Сергеевич** - доктор медицинских наук, профессор

**Ахаладзе Дмитрий Гурамович** - доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Алхасов Абдуманап Басирович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим торакальным отделением федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

**Захаренко Александр Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкохирургии научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

**Ведущая организация:** Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_ . \_\_ . \_\_\_\_» г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1) и на сайте <https://fnkc.ru>

Автореферат разослан «\_\_ . \_\_ . \_\_\_\_» г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.: /\_\_\_\_\_/ Жуков Николай Владимирович

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы исследования**

Резекции печени по поводу очаговых новообразований, инвазирующих магистральные сосуды характеризуются высокой частотой осложнений, однако в ряде случаев подобные вмешательства служат единственной куративной опцией, альтернативой трансплантации печени или позволяют сохранить большой объем интактной паренхимы. Развитие анестезиологического пособия, внедрение методик сосудистой реконструкции в онкохирургию позволило достичь результатов, сопоставимых с обширными резекциями у взрослых пациентов и предположить возможность аналогичных результатов для детей.

### **Степень разработанности темы исследования**

Казуистически редко трансплантационные технологии применяют для пациентов детского возраста. В доступной литературе за период с 1981 по 2023 годы суммарно описано 62 пациента в возрасте от 1 года до 17 лет в 24 публикациях с максимальным числом наблюдений в одной серии - 9. Аналогично со взрослыми пациентами для детей с течением времени прослеживается тенденция к увеличению частоты применения данных методик с меньшим количеством осложнений.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с очаговыми новообразованиями печени, путем оптимизации методик и разработки показаний к резекциям печени с применением трансплантационных технологий, реконструкции сосудов печени и тотальной сосудистой изоляции у детей и подростков.

### **Задачи исследования**

1. Изучить ближайшие результаты, определить факторы, связанные с риском осложнений и/или летального исхода после резекций печени с

применением трансплантационных технологий у детей и подростков.

2. Оценить отдаленные результаты после резекций печени с применением трансплантационных технологий у детей и подростков.

3. Определить оптимальные методики для реконструкции нижней полой, воротной вены и печеночной артерии при резекциях печени у детей.

4. Разработать показания к резекции печени с использованием трансплантационных технологий “*in situ*”, “*ante situm*”, реконструкции сосудов печени, применения холодной перфузии.

5. Проанализировать наличие/отсутствие различий между степенью повреждения паренхимы печени при длительной тепловой ишемии и возрастом лабораторной модели.

#### Научная новизна

В рамках исследования проведен анализ результатов лечения пациентов детского и подросткового возраста, перенесших резекции печени с применением трансплантационных технологий. Впервые в педиатрической практике разработаны алгоритмы для применения сосудистой изоляции, выбора методики реконструкции нижней полой вены и сосудов печени, определены риски послеоперационных осложнений, проанализировано наличие взаимосвязи между возрастом лабораторного животного и выраженностью гистологических изменений при длительной тепловой ишемии.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволяют сформулировать показания к резекциям печени с применением трансплантационных технологий у детей, повысить радикальность операций, стандартизировать методику хирургического этапа лечения, определить показания для тотальной сосудистой изоляции печени, ограничить неоправданное

применение холодовой перфузии у детей, и, таким образом, улучшить результаты лечения.

### Методология и методы исследования

Исследование включает ретроспективный анализ данных лечения пациентов в возрасте от 1-го месяца до 18 лет, перенесших резекции печени в условиях сосудистой изоляции, с реконструкциями нижней полой вены, сосудов печени с 2019 по 2023 годы, и экспериментальное исследование с использованием лабораторных животных для оценки различий в толерантности паренхимы печени к тепловой ишемии в зависимости от возраста.

### Положения, выносимые на защиту

1. Резекции печени *in situ* и *ante situm*, в условиях искусственного кровообращения, с реконструкциями воротной вены или печеночной артерии являются эффективным методом хирургического лечения детей со злокачественными и доброкачественными новообразованиями печени и брюшинного пространства.

2. Резекции печени *ante situm* и резекции печени с реконструкцией нижней полой вены в условиях искусственного кровообращения являются наиболее технически сложными вмешательствами, требуют большей кривой обучения, опыта сосудистой реконструкции.

3. При стабильном соматическом состоянии пациента до оперативного вмешательства, отсутствии сердечно-сосудистой недостаточности риск п/о осложнений при резекциях печени *ante situm* сопоставим с резекциями в условиях сосудистой изоляции или с реконструкцией воротной вены / печеночной артерии.

4. Показания для резекций печени *ex vivo* в педиатрической практике ограничены единичными наблюдениями, в большинстве случаев могут быть заменены менее травматичной резекцией печени *ante situm*.

5. Ксеногенный или искусственный материал протеза нижней полой или печеночной вены не влияет на риск развития осложнений у детей.

6. Гистологические маркеры синдрома ишемического и реперфузионного повреждения регистрируются в большей степени у особей взрослого возраста при длительной ишемии печени, чем у животных, соответствующих детскому возрасту.

#### Личный вклад автора

Автор осуществлял клиническое ведение пациентов, принимал участие в проведении оперативных вмешательств. Автором сформирована база данных, составлены цели и задачи исследования, проанализированы данные литературы, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. При проведении экспериментальной части работы роль автора заключалась в выполнении оперативных вмешательств на лабораторных животных, а также сборе и статистическом анализе полученных данных.

#### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Объем работы составляет 171 страницы машинописного текста. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 15 рисунками. Список литературы содержит 152 источника, в том числе 6 отечественных и 146 зарубежных.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования используются в работе отдела торакоабдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (далее НМИЦ ДГОИ; генеральный директор - д.м.н., профессор Грачев Н.С., руководитель отдела - д.м.н. Ахаладзе Д.Г.). Основные результаты работы доложены и обсуждены

в рамках экспертной комиссии НМИЦ ДГОИ 25.10.2024 и на следующих международных конференциях:

- 14-й Международный WEB конгресс «Звезды детской хирургии на Байкале» 25-26.08.2022. (Ахаладзе Д.Г., Меркулов Н.Н., Рабаев Г.С., Ускова Н.Г., Талыпов С.Р., Твердов И.В., Грачёв Н.С. Хирургия нижней полой вены и печеночных вен).
- «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике» 01-03.06.2023 (Ахаладзе Д.Г., Твердов И.В., Меркулов Н.Н., Ускова Н.Г., Талыпов С.Р., Кривоносов А.А., Грачёв Н.С. Хирургия при местнораспространённых опухолях с инвазией нижней полой вены).
- 4-й объединенный конгресс РОДОГ "Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации". 23 — 25 ноября (И.В. Твердов, Д.Г. Ахаладзе, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.Н. Меркулов, Н.Г. Ускова, Н.С. Грачев. Трансплантационные технологии в лечении новообразований печени у детей).

#### Публикации по материалам исследования

По результатам исследования опубликовано 5 научных печатных работ, в журналах, рекомендованных в перечне ВАК: Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии; Анналы хирургической гепатологии; Флебология; Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.

### **Основное содержание работы**

#### **Обзор литературы**

В отечественной литературе под понятием «трансплантационные технологии» подразумевают комплекс приемов при выполнении резекции печени с комбинированными реконструкциями афферентных и (или) эфферентных сосудов

печени и нижней полой вены в условиях сосудистой изоляции. В англоязычных источниках отсутствует общепринятый термин «transplantation technologies», однако выделено несколько вариантов вмешательств, подходящих для данного определения.

- Резекции печени *in situ* - резекции в условиях тотальной сосудистой изоляции с пережатием печеночно-двенадцатиперстной связки и нижней полой вены в над- и подпеченочном сегментах, что позволяет уменьшить объем кровопотери. Для снижения неблагоприятных последствий в некоторых публикациях предложено использовать вено-венозное/портокавальное шунтирование, при планируемой тепловой ишемии печени более 60 минут применяют холодовую перфузию печени.

- Резекции печени *ex vivo* - подразумевают пересечение структур печеночно-двенадцатиперстной связки, нижней полой вены, резекцию печени «на столе» с последующей аутотрансплантацией культи печени и реконструкцией магистральных сосудов. В настоящее время подобная методика считается наиболее сложной технологией, основные показания (инвазия одновременно ворот печени и гепатикокавального конfluence) остаются дискуссионными.

- Резекции печени *ante situm* подразумевают мобилизацию печени и пересечение нижней полой вены, ротацию печени из поддиафрагмального пространства для лучшей визуализации указанных структур. Данные вмешательства применяют при инвазии новообразованием структур кавадных ворот. Размеры опухолевой инвазии сосуда по окружности и в продольном измерении - определяющий фактор при выборе метода реконструкции. При опухолевом тромбозе правого предсердия показано выполнение резекции печени в условиях искусственного кровообращения.

- Резекции печени с реконструкциями печеночной артерии и воротной вены не относятся к трансплантационным технологиям, однако подразумевают необходимость выполнения резекции в условиях частичной или полной сосудистой изоляции с пересечением структур ворот печени. Незначительная частота резекций

печеночной артерии, а также ее малый диаметр в сравнении с воротной и печеночными венами отражает трудности реконструкции данного сосуда. В большинстве случаев применяют анастомоз «конец-в-конец» или аутологические венозные протезы.

.....

Как упоминалось выше, в практике детской хирургии описано 62 пациента в возрасте от 1 года до 17 лет, при этом подавляющее большинство источников посвящено резекциям печени *in situ*. В доступной литературе нет источников, анализирующих различия в толерантности к тепловой ишемии у организмов детского и взрослого возраста как в клинической, так и в экспериментальной практике. Рост числа публикаций, описывающих применение трансплантационных технологий у детей, снижение количества серьезных осложнений в послеоперационном периоде обуславливает необходимость дальнейшего накопления опыта подобных вмешательств.

### **Материалы и методы**

В исследование включены пациенты в возрасте от 1-го месяца до 18 лет, перенесшие с 2019 по 2023 годы резекции печени с сосудистой реконструкцией, а также удаление новообразований забрюшинного пространства или поджелудочной железы с реконструкцией собственной печеночной артерии и/или воротной вены. В зависимости от объема вмешательства пациенты разделены на 4 группы (подробно описаны ниже). На этапе предоперационного лечения пациентам со злокачественными опухолями проводили химиотерапию в соответствии с актуальными протоколами лечения, дети с инфантильными гемангиомами печени получали терапию бета-адреноблокаторами.

Резекции печени в условиях тотальной сосудистой изоляции (*in situ*).

Оперативное вмешательство включало в себя доступ в виде J-лапаротомии, мобилизацию печени, интраоперационное ультразвуковое исследование,

мобилизацию ретропеченочного отдела нижней полой вены и диссекцию элементов кавадных ворот, гепатодуоденальной связки. Допустимым временем непрерывной тепловой ишемии считали 40 минут. Решение о тотальной сосудистой изоляции принимали в соответствии с разработанным алгоритмом (рисунок 1).

#### Резекции печени *Ante situm*

В качестве показаний для данного вида вмешательств рассматривали инвазию новообразованием гепатикокавадного соустья, опухолевый тромбоз нижней полой вены, распространяющийся до уровня правого предсердия. Доступ и первые этапы вмешательства совпадали с резекциями *in situ*. Паренхиму печени разделяли при сохраненном кровотоке, далее в условиях сосудистой изоляции выполняли резекцию и реконструкцию печеночных вен / нижней полой вены, руководствуясь принципами, приведенными в рисунке 3. При протезировании не использовали аутогенные материалы вследствие высокого риска нарушения кровотока в протезе (кинкинг/сдавление протеза культей печени). При сосудистой реконструкции применяли локальную и внутривенную гепаринизацию с целью профилактики тромботических осложнений.

#### Резекции печени с реконструкцией воротной вены и печеночной артерии

Аналогично описанным ранее вмешательствам резекцию и реконструкцию сосудов выполняли завершающим этапом с целью максимально возможного предотвращения травмирования сосудистых анастомозов. Алгоритм резекции и реконструкции сосудов ворот печени приведен на рисунках 2,4.

#### Резекции печени в условиях искусственного кровообращения

Данные вмешательства выполняли при высоком риске кровотечения и невозможности поддерживать низкий уровень центрального венозного давления, а также при распространении опухолевого тромба в полость правого предсердия. Первым этапом проводили стернотомию, вскрытие перикарда, далее доступ

расширяли (J-лапаротомия), выполняли мобилизацию печени, нижней полой вены, прилежащих пораженных органов en bloc. Канюляцией магистральных сосудов, начинали искусственное кровообращение и гипотермию, разделяли паренхиму печени вдоль ранее размеченной границы. Выполняли пересечение нижней полой вены дистальнее уровня опухолевого тромба, пересекали интактную печеночную вену(ы) в области гепатикокавального конfluence в условиях сосудистой изоляции. Кардиохирургическая бригада выполняла атриотомию и резекцию правого предсердия с устьем нижней полой вены. Сосудистую реконструкцию начинали с проксимального анастомоза между предсердием и протезом нижней полой вены, далее искусственное кровообращение останавливали, выполняли анастомоз «конец-в-бок» между устьем печеночной(ых) вен(ы) и протезом нижней полой вены, анастомозирование каудальной культы и протеза нижней полой вены.

#### Экспериментальная часть работы

Экспериментальное исследование проведено в условиях ООО «НИИ Митоинженерии МГУ». Использовано 27 самцов крыс линии Wistar СПФ-категории в возрасте от 3 до 12 недель. В условиях ингаляционной анестезии (изофлуран) выполняли поперечную лапаротомию, мобилизацию печени, сосудистые ножки медианной и латеральных долей печени пережимали с использованием атравматических зажимов, выполняли биопсию правой медианной доли (точка И0), а через 30 мин ее удаление (точка И30). Через 60 мин ишемии удаляли правую латеральную долю печени (точка И60), снимали зажимы с левой латеральной и левой медианной долей печени и после 30 мин реперфузии иссекали левую латеральную долю (точка И60+Р30).

В послеоперационном периоде животных подвергали эвтаназии на 7-е п/о сутки или ранее по гуманным соображениям. Постмортально иссекали культю печени для последующего гистологического исследования. Оценивали индекс апоптоза, некротических изменений, нейтрофильную инфильтрацию, баллонную

дегенерацию, микро- и макровезикулярный стеатоз, билирубиностаз (отсутствие - 0, 1 фокус/поле зрения - 1 степень, 2-3 фокуса/поле зрения - степень 2, более 3 фокусов/поле зрения - степень 3) и суммарный балл изменений.

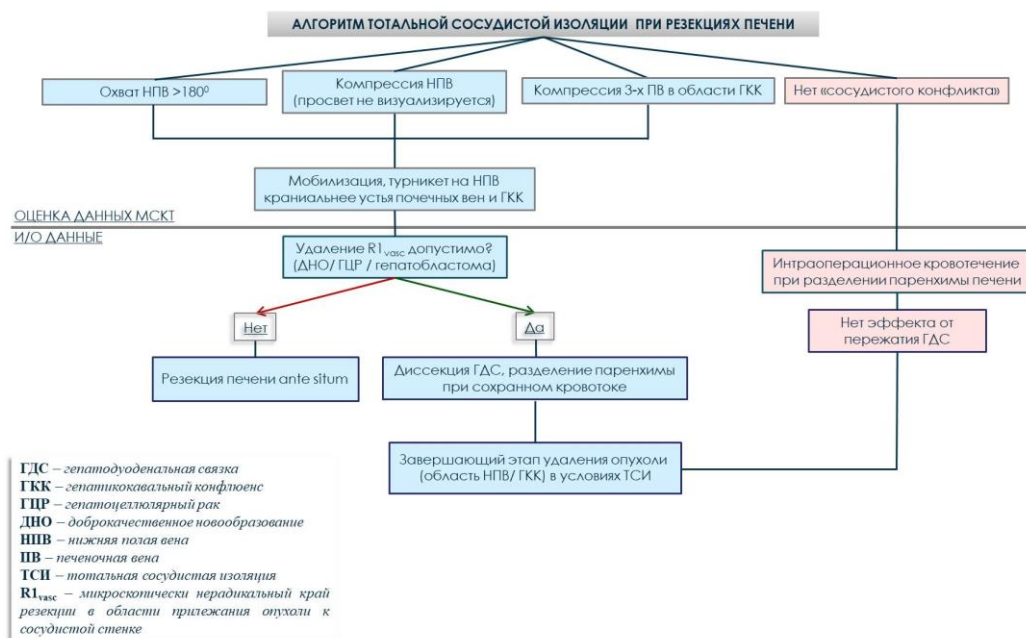


Рисунок 1 - Алгоритм тотальной сосудистой изоляции при резекциях печени in situ

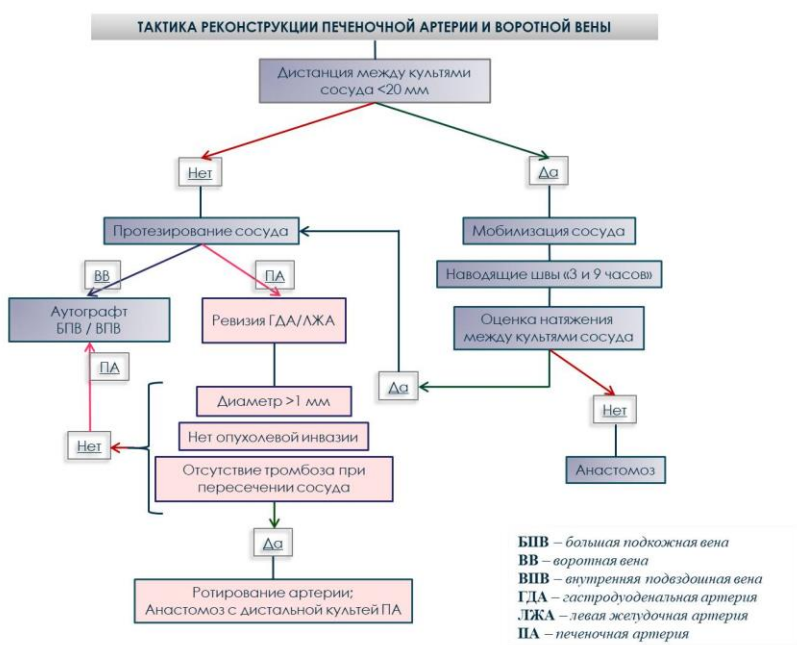


Рисунок 2 - Алгоритм сосудистой реконструкции при опухолевой инвазии воротной вены или печеночной артерии



## Результаты собственных исследований

В исследование включено 29 пациентов, подробные данные представлены ниже в таблицах 1 - 3.

**Таблица 1 - Общая характеристика наблюдений**

Пациент	Диагноз <sup>1</sup>	НеоПХТ <sup>2</sup> (протокол)	Объем НО до ПХТ (мл)	Объем НО после ПХТ (мл)	Опухолевый тромб нижней полой вены (степень до ПХТ) <sup>3</sup>	Опухолевый тромб нижней полой вены (степень после ПХТ) <sup>3</sup>	PRISA II (перед операцией)
#1	НФБ	SIOP-RTSG 7 недель AVD	734	2222	2b	2b	19
#2	НЭСП	CWS 2009 4 блока	13	209	-	-	16
#3	ГА	Гемангиол 2 месяца	281	959	2a(Д)	2a(Д)	21
#4	ГЦР	-	92	-	-	-	7
#5	ГБ	SIOPeL-3HR 7 блоков	19	36	2a(Д)	2a(Д)	16
#6	НФБ	SIOP RTSG 4 недели AV	450	864	2b(ПП)	2b(ПП)	12
#7	НЭСП	CWS 2009 2 блока	782	1016	2b(ПП)	2b(ПП)	28
#8	ФНГ	-	159	-	-	-	0
#9	ГБ	SIOPeL-4VHR 3 блока	623	161	-	-	16
#10	НБ	NB2004 6 блоков	110	85	-	-	16
#11	НБ	-	153	-	-	-	7
#12	НБ	NB2004 5 блоков	802	167	-	-	16
#13	НБ	NB2004 4 блока	191	33	-	-	16
#14	ГЦР	-	257	-	-	-	7
#15	ФНГ	-	958	-	-	-	0
#16	ГА	Гемангиол 12 месяцев	44	124	-	-	10
#17	ГЦР	-	227	-	-	-	16
#18	ГА	Гемангиол 22 месяца	197	189	-	-	15
#19	ГА	Гемангиол 2 месяца	36	186	-	-	5
#20	ГБ	SIOPeL-3HR 6 блоков	1085	773	-	-	26
#21	ГБ	SIOPeL-3 SR 4 блока	427	279	-	-	12
#22	ФНГ	-	812	-	-	-	5
#23	СППО	-	67	-	-	-	23
#24	ФНГ	-	168	-	-	-	5
#25	АКР	ARAR 6 блоков	988	246	2b(ПП)	2b(ПП)	16
#26	ГБ	SIOPeL-3HR 6 блоков	590	25	2b(ПП)	2a(Д)	16
#27	НБ	NB2004 6 блоков	59	80	-	-	12
#28	НФБ	SIOP RTSG 4 недели AV	64	31	2a(ГКК)	2a(ГКК)	12
#29	ФНГ	-	119	-	-	-	8

<sup>1</sup>АКР - адренокортикальный рак; ГА - гемангиома; ГБ - гепатобластома; ГЦР - гепатоцеллюлярный рак; НБ - нейробластома; НФБ - нефробластома; НЭСП - недифференцированная эмбриональная саркома печени; СППО - солидная псевдопапиллярная опухоль; ФНГ - фокальная нодулярная гиперплазия;

<sup>2</sup>НеоПХТ - неоадьювантная ПХТ;

<sup>3</sup>Уровень инвазии нижней полой вены в соответствии с классификацией А. Vachmann и соавт. [130]: Д - диафрагма; ПП - правое предсердие;

Таблица 2 - Данные предоперационного обследования

Пациент	Возраст (мес)	Пол	Диагноз <sup>1</sup>	Локализация опухоли <sup>2</sup>	Сосудистая инвазия <sup>3</sup>	Степень инвазии нижней полой вены <sup>4</sup>	Размер <sub>max</sub> (мм)	Размер <sub>max</sub> /рост	Стадия болезни <sup>5</sup>	FLR-V (%)	FLR-F (%/мин/м <sup>2</sup> )	Метод постановки диагноза <sup>6</sup>	Атипичная анатомия сосудов <sup>7</sup>
#1	10	М	НФБ	Билатеральное поражение почек S5,6,7,8	НПВ, ППВ, СПВ	2b	282	397	Лок. - 3; Общ. - 5	45	-	Инстр.	Нет
#2	139	М	НЭСП	S1,4,5,6,7,8	ППВ, СПВ ЛПВ	-	91	63	ПА	32	6,1	Биопсия	S3 дренирует СПВ
#3	3	Ж	ГА	S1,4,5,6,7,8	НПВ, ППВ, СПВ	2a(Д)	131	230	-	39	-	Инстр.	Нет
#4	139	М	ГЦР	S1,4a,7,8	ППВ, СПВ	-	60	43	T3bNoMo; IIIA	55	11,3	Биопсия	Нет
#5	95	М	ГБ	S7,8	НПВ, ППВ	2a(Д)	65	50	II	70	-	Биопсия	ПА Type 2b; ПВ - общее устье;
#6	19	Ж	НФБ	Левая почка	НПВ, ГКК	2b(ПП)	108	142	Лок./общ - 3	-	-	Инстр.	Нет
#7	139	М	НЭСП	S4,5,6,7,8	НПВ, ППВ, СПВ, ЛПВ	2b(ПП)	127	82	IIIA	21	<u>0,73</u>	Биопсия	нППВ; ПВ отдельными устьями; коллатерали от S2,3
#8	216	Ж	ФНГ	S2,3,4	ПА	-	80	50	-	60	-	Биопсия	Нет
#9	23	М	ГБ	S4,5,6,8	ПА	-	75	87	III	27	6,5	Биопсия	ПА Type 5;
#10	20	М	НБ	Забр. пр-во	ПА	-	73	89	IV	-	-	Биопсия	нППВ
#11	69	Ж	НБ	Забр. пр-во	ПА	-	71	63	II	-	-	Биопсия	ПА Type 2a;
#12	68	Ж	НБ	Забр. пр-во	ПА	-	89	45	III	-	-	Биопсия	Нет
#13	21	М	НБ	Забр. пр-во	ПА	-	55	66	III	-	-	Биопсия	нППВ
#14	160	М	ГЦР	S6,7,8	-	-	86	52	T2NoMo; II	40	4,97	Биопсия	Нет
#15	17	Ж	ФНГ	S5,7,8	-	-	127	76	-	45	-	Инстр.	ПА Type 3a
#16	111	Ж	ГА	S3,4,5,8	-	-	73	91	-	38	-	Инстр.	Нет
#17	25	М	ГЦР	S5,6,7,8	-	-	80	60	T1bN0M0; IB	46	10,6	Биопсия	ПА Type 2b; ВВ Type B
#18	11	М	ГА	S1,4a,8	-	-	77	92	-	62	-	Инстр.	ПА Type 2a
#19	16	М	ГА	S6,7	-	-	89	116	-	68	-	Инстр.	Нет
#20	78	Ж	ГБ	S1,4,5,6,7,8	-	-	147	207	III	27	13,8	Биопсия	ПА Type 2b
#21	17	М	ГБ	S4,5,6,7,8	-	-	98	81	III	19	4,27	Биопсия	Нет
#22	161	М	ФНГ	S2,3,4,5,8	-	-	158	105	-	51	-	Инстр.	нППВ
#23	172	Ж	СППО	Головка ПЖ	ВВ	-	27	18	T2N0M0; IB	-	-	Инстр.	ПА Type 4a
#24	140	М	ФНГ	S1	-	-	76	45	-	89	-	Инстр.	Нет
#25	111	Ж	АКР	П нП S5,6,7,8	НПВ, ППВ, СПВ	2b(ПП)	104	80	T4N0M1; IV	35	-	Биопсия	ПА Type 2a
#26	54	М	ГБ	S5,6,7,8	НПВ, ППВ	2a(Д)	53	50	II	45	6,77	Биопсия	ПА Type 4a
#27	46	М	НБ	Забр. пр-во	ПА	-	68	62	III	-	-	Биопсия	ПВ отдельными устьями
#28	53	М	НФБ	Левая почка	НПВ, ГКК	2a(ГКК)	64	62	Лок./общ - 3	-	-	Инстр.	нППВ
#29	203	М	ФНГ	S7,8	-	-	66	38	-	73	-	Инстр.	нППВ

<sup>1</sup>АКР - адренкортикальный рак; ГА - гемангиома; ГБ - гепатобластома; ГЦР - гепатоцеллюлярный рак; НБ - нейробластома; НФБ - нефробластома; НЭСП - недифференцированная эмбриональная саркома печени; СППО - солидная псевдопапиллярная опухоль; ФНГ - фокальная нодулярная гиперплазия;

<sup>2</sup>S - сегмент печени; ПЖ - поджелудочная железа; ПнП - правый надпочечник;

<sup>3</sup>ВВ - воротная вена; ГКК - гепатикокавальный конfluence; ПА - печеночная артерия; ЛПВ, ППВ, СПВ - левая, правая, срединная печеночная вена; ПП - правое предсердие; НПВ - нижняя полая вена; нППВ - нижняя правая печеночная вена;

<sup>4</sup>Уровень инвазии нижней полой вены в соответствии с классификацией А. Вачтманн и соавт. [130]: Д - диафрагма; ПП - правое предсердие;

<sup>5</sup>локальная и общая стадия для нефробластом; стадия согласно классификации IRS для мягкотканых сарком; TNM - для карцином; PRETEXT для гепатобластом; INSS для нейрогенных опухолей;

<sup>6</sup>Инстр. - лабораторно-инструментальный метод;

<sup>7</sup>нППВ - нижняя правая печеночная вена диаметром более 5 мм по данным МСКТ; ПВ - печеночные вены;

Таблица 3 - Основные интраоперационные данные

Пациент	Диагноз <sup>1</sup>	Стадия болезни <sup>2</sup>	Вид операции <sup>3</sup>	Показания <sup>4</sup>	Длительность операции (минут)	Объем кровопотери (мл/кг)	И/о трансфузия эритроцитарной массы (мл/кг)	Реконструкция сосудов <sup>5</sup>	И/о остановка сердечной деятельности
#1	НФБ	Лок. - 3; Общ. - 5	Ante situm с ИК	1	860	123	34	Пр	Да
#2	НЭСП	ПА	Ante situm	2	595	34	31	Пр	Нет
#3	ГА	-	Ante situm	1	305	377	266	Пр	Да
#4	ГЦР	T3bNoMo; ПА	Ante situm	3	550	86	36	Пр	Нет
#5	ГБ	II	Ante situm	1	400	32	58	Пр	Нет
#6	НФБ	Лок./общ - 3	Ante situm с ИК	1	595	29	24	Пр	Нет
#7	НЭСП	ПА	Ante situm с ИК	1	790	51	22	Пр	Нет
#8	ФНГ	-	РС	3	555	27	21	Ан	Нет
#9	ГБ	III	РС	2	505	63	0	Пр	Нет
#10	НБ	IV	РС	2	400	18	14	Ан	Нет
#11	НБ	II	РС	3	645	6	17	Ан	Нет
#12	НБ	III	РС	2	585	32	21	Ан	Нет
#13	НБ	III	РС	2	225	19	19	Ан	Нет
#14	ГЦР	T2NoMo; II	In situ с ИК	2	645	30	15	0	Нет
#15	ФНГ	-	In situ	2	475	21	13	0	Нет
#16	ГА	-	In situ	2	420	82	92	0	Нет
#17	ГЦР	T1bN0M0; IB	In situ	2	403	39	32	0	Нет
#18	ГА	-	In situ	2	785	238	150	0	Нет
#19	ГА	-	In situ	2	250	54	31	0	Нет
#20	ГБ	III	In situ	2	460	29	36	0	Нет
#21	ГБ	III	In situ	2	630	90	57	0	Да

Продолжение таблицы 3 - Основные интраоперационные данные

Пациент	Диагноз <sup>1</sup>	Стадия болезни <sup>2</sup>	Вид операции <sup>3</sup>	Показания <sup>4</sup>	Длительность операции (минут)	Объем кровопотери (мл/кг)	И/о трансфузия эритроцитарной массы (мл/кг)	Реконструкция сосудов <sup>5</sup>	И/о остановка сердечной деятельности
#22	ФНГ	-	In situ	2	375	54	39	0	Нет
#23	СППО	T2N0M0; IB	PC	2	385	16	7	Ан	Нет
#24	ФНГ	-	In situ	2	180	23	9	Пш	Нет
#25	АКР	T4N0M1; IV	Ante situm с ИК	1	892	157	65	Пр	Нет
#26	ГБ	II	Ante situm	1	240	0	0	Вс	Нет
#27	НБ	III	PC	2	730	69	26	Ан	Нет
#28	НФБ	Лок./общ - 3	Ante situm	2	160	21	14	Пш	Нет
#29	ФНГ	-	In situ	2	255	23	7	Пш	Нет

<sup>1</sup>АКР - адренокортикальный рак; ГА - гемангиома; ГБ - гепатобластома; ГЦР - гепатоцеллюлярный рак; НБ - нейробластома; НФБ - нефробластома; НЭСП - недифференцированная эмбриональная саркома печени; СППО - солидная псевдопапиллярная опухоль; ФНГ - фокальная нодулярная гиперплазия;

<sup>2</sup>локальная и общая стадия для нефробластом; стадия согласно классификации IRS для мягкотканых сарком; TNM - для карцином; PRETEXT для гепатобластом; INSS для нейрогенных опухолей;

<sup>3</sup>искусственного кровообращения - резекции печени в условиях искусственного кровообращения; PC - реконструкции сосудов;

<sup>4</sup>1 - единственная куративная опция; 2 - альтернатива трансплантации печени; 3 - паренхимосберегающая операция;

<sup>5</sup>0 - не проводили; Ан - анастомоз; Вс - вставка; Пр - протезирование; Пш - первичный шов;

## Резекции печени в условиях тотальной сосудистой изоляции

Данные вмешательства выполнены 10 пациентам, большинство имели доброкачественное поражение печени (фокальная нодулярная гиперплазия, n=4); (врожденная гемангиома (n=3)), в остальных случаях пациенты страдали от гепатобластомы (n=2) и гепатоцеллюлярного рака (n=1). В соответствии с рисунком 1 в зависимости от показаний наблюдения разделены 2 группы:

- Доброкачественное новообразование охватывало и сдавливало нижнюю полую или устья печеночных вен (рисунок 5). Данные вмешательства выполнены 7-и пациентам с новообразованиями, локализующимися в S1 либо верхних сегментах печени (#15, #16, #18, #19, #20, #22, #24).
- Продолжающееся кровотечение из нижней полой вены или устья печеночных вен, без эффекта от пережатия ГДС, отсутствие возможности выделить и пережать сосудистый дефект в толще паренхимы (рисунок 6; наблюдения #21, #17, #29).

В 2-х наблюдениях отмечены осложнения 3b степени, - механическая желтуха (#17), полный наружный желчный свищ (#22), что потребовало выполнения повторных оперативных вмешательств на 2-е и 3-е сутки.

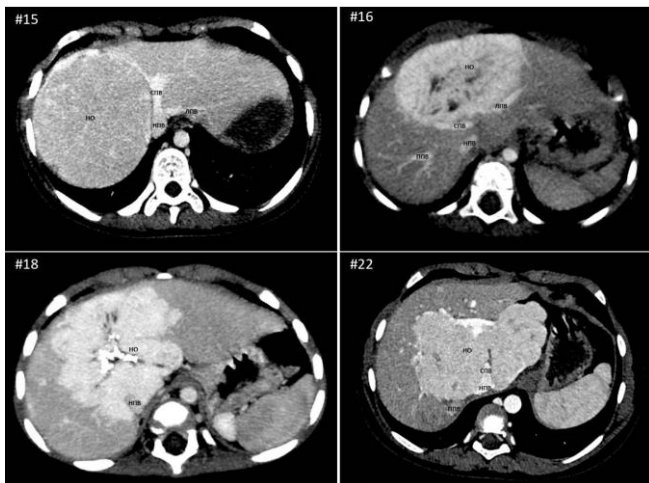


Рисунок 5 - Компьютерные томограммы пациентов с ДНО, охватывающими нижнюю полую вену или устья печеночных вен

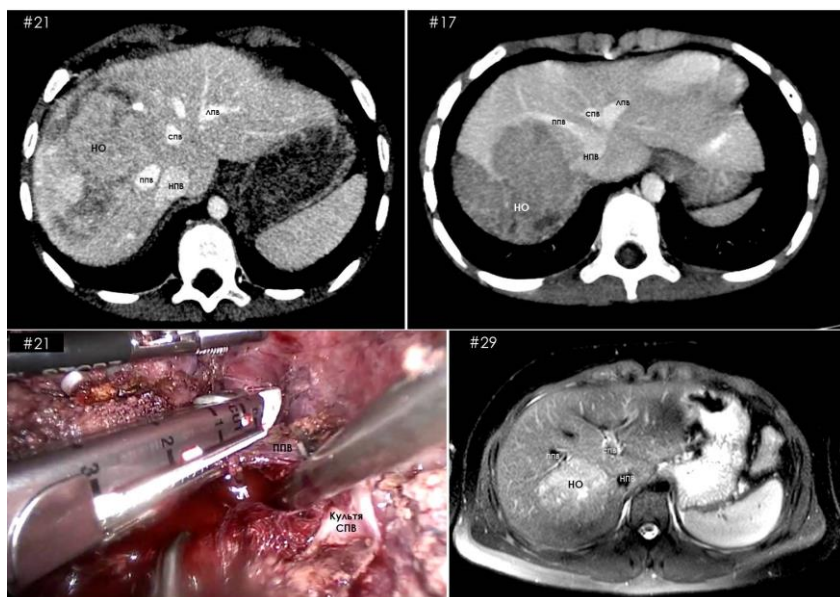


Рисунок 6 - Данные КТ, МРТ, интраоперационная фотография резекций печени, при которых вследствие развития кровотечения потребовалась сосудистой изоляции

#### Резекции печени ante situm

Данные вмешательства выполнены 6-и пациентам. В 2-х наблюдениях резекции печени ante situm проведены с целью сохранения большего объема паренхимы, для остальных - как альтернатива трансплантации печени (рисунки 7 - 9). У одного пациента отмечено осложнение степени 3b (сдавление протеза нижней полой вены культей печени) и 2 летальных исхода (желудочно-кишечное кровотечение на 63-е сутки по месту жительства; полиорганная недостаточность вследствие массивной гемангиомы печени).



Рисунок 7 - Наблюдение #5. Гепатобластома S1,7,8 печени, опухолевый тромб нижней полой вены до правого предсердия. Компьютерная томограмма (слева); интраоперационная фотография (справа)

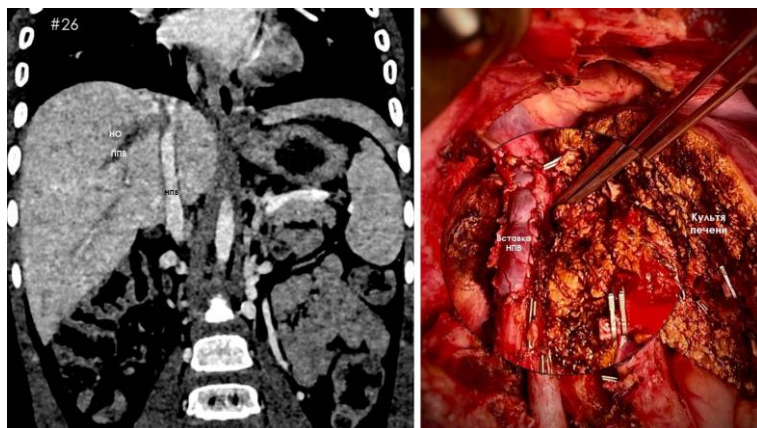


Рисунок 8 - Наблюдение #26. Гепатобластома правой доли печени, опухолевый тромб ППВ, нижней полой вены. Компьютерная томограмма (слева); интраоперационная фотография (справа)

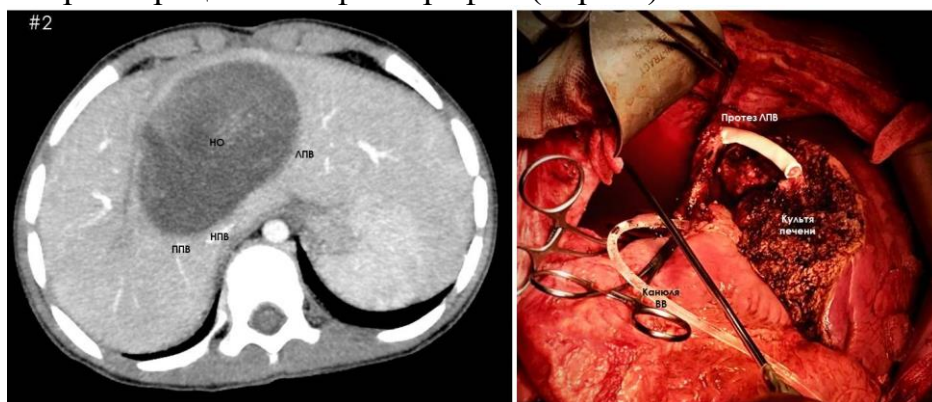


Рисунок 9 - Наблюдение #2. НЭСП центральных сегментов печени. Компьютерная томограмма (слева); интраоперационная фотография (справа). Выполнен анастомоз между протезом ЛПВ и нижней полой вены, этап выполнения анастомоза между культей ЛПВ и протезом.

### Оперативные вмешательства с реконструкцией магистральных сосудов

Выполнены 8 пациентам с гепатобластомой (n=1), нейрогенными новообразованиями забрюшинного пространства (n=6), инвазирующими собственную печеночную артерию, а также с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы (n=1) с инвазией общего ствола воротной вены. Реконструкцию воротной вены и печеночной артерии в большинстве случаев выполнили анастомозированием «конец-в-конец», в двух наблюдениях из-за большого расстояния между культями артерии использовали ротируемую

гастроуденальную артерию, протезирование с использованием “jump graft” из большой подкожной вены (рисунок 10).

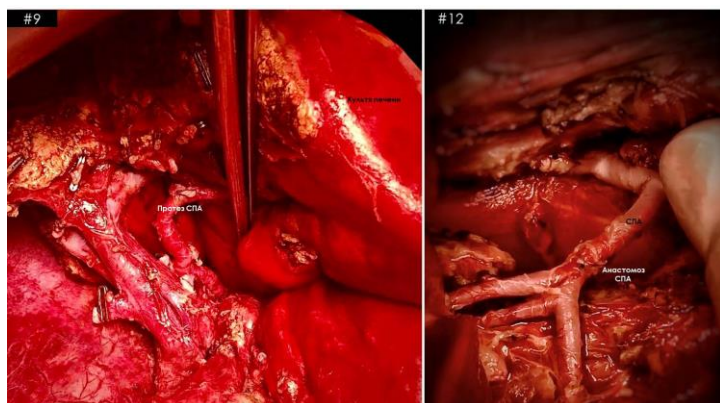


Рисунок 10 - Интраоперационные фотографии. Реконструкция СПА с использованием аутогенного протеза (слева), анастомоза (справа)

#### Резекции печени в условиях искусственного кровообращения

В данную группу включено 5 пациентов; 4-м - выполнена резекция печени ante situm с протезированием нижней полой вены, 1 ребенку - резекция печени в условиях вспомогательного искусственного кровообращения. В качестве метода реконструкции выполняли протезирование нижней полой вены с использованием бесклапанного ксенокондуита из яремной вены быка (n=3) или искусственного протеза (n=1; рисунок 11). В послеоперационном периоде умерли два пациента (прогрессия полиорганной недостаточности).

#### Статистический анализ данных и отдаленные результаты лечения

Результаты статистического анализа, отражающие особенности предоперационной подготовки, течения оперативного вмешательства и п/о периода в течение 90 суток отражены в таблице 4. При анализе возможных причин п/о осложнений в общей выборке пациентов получены статистически значимые различия в частоте летальных исходов у детей с сердечной недостаточностью ( $p < 0,001$ ), в том числе, для детей с тромбозом нижней полой вены ( $p = 0,046$ ), для которых также проанализирована зависимость между наступлением летального

исхода и отношением толщины свободного просвета нижней полой вены к общему диаметру сосуда на уровне гепатикокавального конfluence (p=0,01).

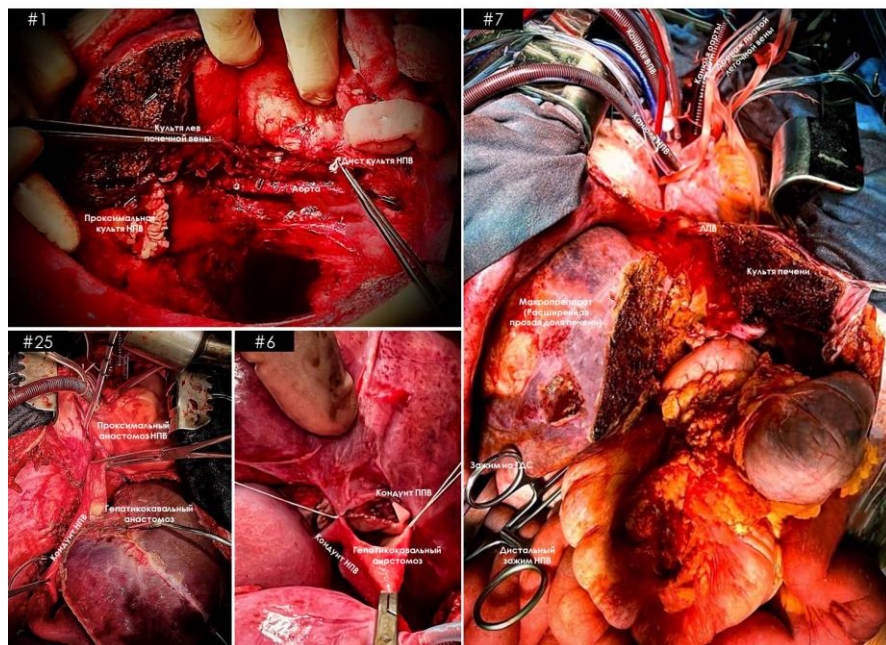


Рисунок 11 - Интраоперационные фотографии резекций печени ante situm с искусственного кровообращения

*#1. 1-й этап вмешательства: нефрэктомия справа, ППГЭ, резекция нижней полой вены в условиях сосудистой изоляции печени;*

*#7 Разделена паренхима печени вдоль левой портальной фиссуры в условиях искусственного кровообращения и гипотермии;*

*#25 Выполнена ППГЭ, адrenaлэктомия справа, резекция, протезирование нижней полой вены (выполнен анастомоз между правым предсердием и нижней полой вены, реконструкция гепатикокавального конfluence);*

*#6 Анастомоз между ксенокондуитом нижней полой вены, общим устьем левой, срединной и протеза правой печеночной вены*

### Отдаленные результаты лечения

Анализ общей и бессобытийной выживаемости проведен для пациентов с злокачественными опухолями (n=20), в том числе, учтены пациенты, умершие в течение 90 суток после оперативного вмешательства (рисунок 12). При статистическом анализе получены значимые различия общей выживаемости в зависимости от вида операции (p=0,019; рисунок 13; таблица 5).

**Таблица 4 - Характеристики пациентов в зависимости от типа трансплантационной технологии**

	<b>In situ</b>	<b>Ante situm</b>	<b>Реконструкция магистральных сосудов</b>	<b>Резекции печени с искусственным кровообращением</b>	<b>p*</b>
n	10	6	8	5	
Возраст (мес.)	111 [17 - 177]	95 [53 - 139]	46 [21 - 69]	111 [19 - 150]	0,756
Мужской пол	7	5	4	3	0,766
ЗНО	<b>3**</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>0,003</b>
Предшествующая операция	3	2	2	2	0,961
Предоперационная терапия	3	5	5	4	0,061
Прогрессия	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0,025</b>
Пребывание в соматическом отделении	<b>0</b>	3	2	3	<b>0,04</b>
Антикоагулянтная терапия до операции	0	0	0	<b>2</b>	<b>0,016</b>
Инвазия прилежащих органов	0	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0,002</b>
Срочные показания для операции	0	1	0	0	0,265
PRISA II	8 [5 - 15]	16 [10 - 16]	16 [12 - 16]	12 [7 - 12]	0,090
$l_{оп}/l_t$	81 [50 - 105]	50 [21 - 62]	63 [45 - 87]	52 [36 - 107]	0,548
t операции	<b>435 (±177)</b>	<b>375 (±173)</b>	496 (±173)	<b>756 (±131)</b>	<b>0,006</b>
$V_{bl}/m$	39 [23 - 82]	31 [11 - 60]	19 [16 - 63]	30 [29 - 112]	0,305
Трансфузия эр. массы (мл/кг)	32 [13 - 57]	31 [22 - 47]	17 [7 - 21]	24 [15 - 50]	0,070
Трансфузия тромб. концентрата	0 [0 - 0]	0 [0 - 60]	0 [0 - 0]	0 [0 - 110]	0,686
Трансфузия криопреципитата (мл)	560 [250 - 600]	840 [75 - 900]	200 [150 - 320]	630 [30 - 1055]	0,335
Трансфузия альбумина (мл/кг)	3 [2 - 11]	7 [1 - 19]	5 [3 - 5]	18 [5 - 23]	0,406
Трансфузия СЗП (мл/кг)	22 [5 - 28]	30 [19 - 33]	17 [8 - 18]	15 [4 - 32]	0,262
Реконструкция сосудов	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>&lt;0,001</b>
t тотальной ишемии печени	<b>15 [5 - 34]</b>	<b>35 [18 - 51]</b>	<b>0 [0 - 0]</b>	<b>120 [42 - 310]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Холодовая перфузия печени	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>&lt;0,001</b>
Остановка сердца	1	1	0	1	0,662
Экстубация интраоперационно	2	2	1	0	0,536
Сутки в ОРИТ	1 [1 - 2]	2 [2 - 13]	2 [1 - 4]	6 [1 - 15]	0,259
П/о период	14 [7 - 21]	22 [13 - 37]	9 [7 - 28]	26 [6 - 30]	0,505
Длительность п/о гепарина (сут.)	<b>0 [0 - 3]</b>	5 [3 - 14]	<b>7 [7 - 28]</b>	6 [5 - 22]	<b>0,004</b>
Длительность п/о НМГ (сут.)	0 [0 - 14]	0 [0 - 25]	21 [0 - 21]	21 [0 - 36]	0,254
Осложнения $\geq 3b$	2	3	1	2	0,536
Тромботические осложнения $\geq 3b$	0	0	1	0	0,354
Геморрагические осложнения $\geq 3b$	0	2	0	1	0,053
Общее количество п/о осложнений	0 [0 - 1]	2 [2 - 4]	1 [0 - 2]	3 [0 - 4]	0,051
Летальный исход в течение 90 суток	0	2	0	2	0,053

\* приведены наименьшие значения при попарном сравнении групп;

\*\* здесь и далее полужирным подчеркнутым выделены группы, обладающие статистически значимыми различиями;

*ЗНО - злокачественное новообразование;*

*PRISA II - детская шкала риска госпитализации (Pediatric Risk of Hospital Admission Score);*

*$l_{оп}/l_t$  - соотношение максимального размера новообразования к длине тела;*

*t операции - длительность оперативного вмешательства (мин);*

*$V_{bl}/m$  - отношение объема интраоперационной кровопотери (мл) к массе тела (кг);*

*t ишемии печени - длительность ишемии печени;*

*Длительность п/о НМГ (сут.) - длительность введения низкомолекулярных гепаринов;*

*Осложнения  $\geq 3b$  - осложнения степени 3b и более согласно классификации Clavien-Dindo;*

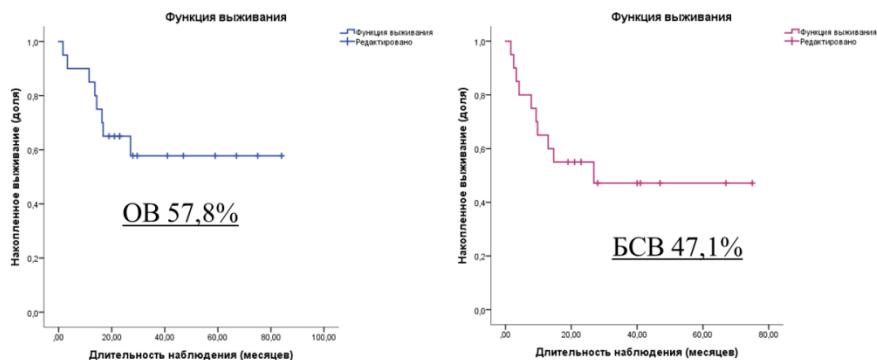


Рисунок 12 - Общая и бессобытийная выживаемость.

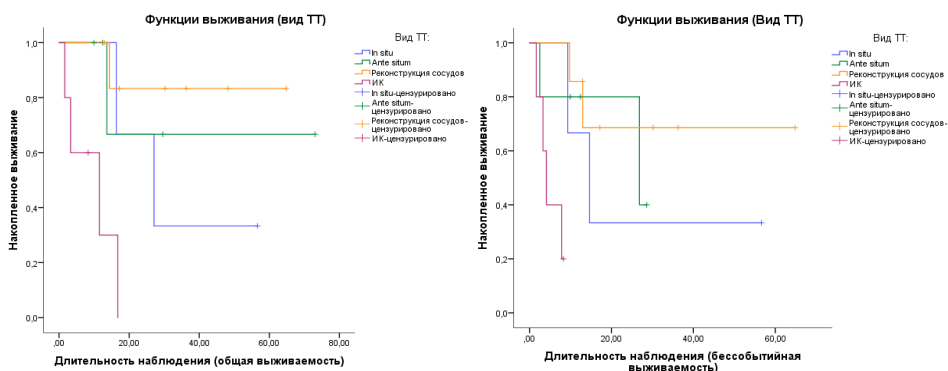


Рисунок 13 - Общая и бессобытийная выживаемость в зависимости от вида трансплантационной технологии

Таблица 5 - Статистический анализ отдаленных результатов лечения

Группа	In situ	Ante situm	Реконструкция магистральных сосудов	Резекции печени с искусственным кровообращением	p*
ОВ	<u>33,3%**</u>	<u>80%</u>	<u>85,7%</u>	<u>20%</u>	0,019
БСВ	33,3%	40%	71,4%	20%	0,052

\* приведены наименьшие значения при попарном сравнении групп;

\*\* здесь и далее полужирным подчеркнутым выделены группы, обладающие статистически значимыми различиями;

### Результаты экспериментального исследования

Из 27 прооперированных животных течение 2-х часов после операции погибла 21(78%) особь (рисунок 14), различия в выживаемости в зависимости от возраста не обнаружены ( $p=0,247$ ). Выраженность гистологических изменений прогрессивно возрастала по стадиям операции, а для показателей жировой дистрофии и нейтрофильной инфильтрации выявлены значимые взаимодействия факторов «возраст» и «точка», что указывает на различную динамику повреждения ткани

печени у животных разных возрастов в ходе гепатэктомии ( $p < 0,001$ ). Расчетный возраст «перехода» составлял 7 недель (рисунок 15), что соответствует возрасту достижения крысами половой зрелости.

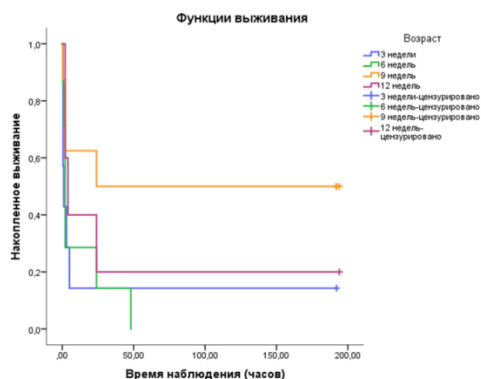


Рисунок 14 - Кривые выживаемости животных различного возраста в зависимости от этапа операции

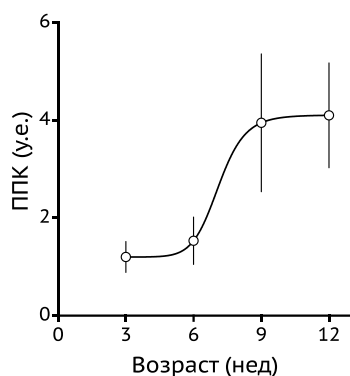


Рисунок 15 - График «Площадь под кривой». Суммарный балл повреждения паренхимы печени

## Обсуждение

Использование методик трансплантационных технологий является единственной возможной куративной опцией, позволяет выполнить резекцию вместо трансплантации и избежать связанных с ней недостатков или сохранить большой объем интактной паренхимы печени. Остаются актуальными вопросы показаний для проведения подобных вмешательств у детей и способов сосудистой реконструкции. Резекции печени в условиях тотальной сосудистой изоляции (*in situ*), в том числе в условиях искусственного кровообращения, применяют для снижения объема

кровопотери при обширных резекциях печени, при этом риски осложнений потребовали пересмотра показаний к выполнению изоляции печени у детей. Несмотря на нецелесообразность заблаговременного применения сосудистой изоляции, допустимое время тепловой ишемии печени у детей выше в сравнении со взрослыми пациентами, что было продемонстрировано в условиях экспериментального исследования на лабораторных моделях. Наблюдения длительной ишемии печени (до 90 минут) в исследуемой выборке пациентов дают возможность предположить аналогичные физиологические особенности паренхимы печени у детей. Определяющими факторами в оценке показаний и методики резекции печени *ante situm* являются уровень опухолевого поражения, толщина опухолевого тромба, возможность его пальпаторного смещения в каудальном направлении и степень адгезии к интиме сосуда. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте летальных исходов в течение 90 суток после операции для различных методик трансплантационных технологий, последние отмечены только в группе резекций печени *ante situm*. Наиболее вероятной причиной является тяжесть состояния пациента на этапе предоперационной подготовки, сердечно-сосудистая недостаточность вследствие обструкции нижней полой вены и правых отделов сердца опухолевым тромбом.

Нейрогенные опухоли являются основной нозологией, при которой возможна потребность в реконструкции печеночной артерии у детей в отличие от карциномы желчного пузыря и желчевыводящих путей у взрослых пациентов. Возможность выполнения R2 резекции без ухудшения отдаленных результатов лечения при данном диагнозе позволила почти во всех случаях выполнить анастомоз печеночной артерии, а не протезирование и снизить риски оперативного вмешательства. При этом основным показанием к реконструкции печеночной артерии служило удлинение и кинкинг сосуда.

## Заключение

В работе представлен опыт НМИЦ ДГОИ в освоении резекций печени с трансплантационными технологиями в течение 5-и лет, сформулированы показания для резекций печени *ante situm*, резекций в условиях искусственного кровообращения, тотальной сосудистой изоляции и реконструкции воротной вены или печеночной артерии, отказаться от выполнения наиболее технически сложной резекции печени *ex vivo ex situ*, проанализировать ближайшие и отдаленные результаты, выработать последовательность этапов вмешательства при резекциях печени в условиях искусственного кровообращения. По результатам экспериментального исследования установлены статистически значимые различия в толерантности ткани печени к длительной тепловой ишемии в пользу животных, соответствующих детскому возрасту.

## Выводы

1. Частота послеоперационных осложнений IIIb/IV степени согласно классификации Clavien-Dindo составляет 14%; летальных исходов - также 14%. Риски послеоперационного летального исхода связаны с формированием легочной гипертензии и сердечно-сосудистой недостаточности на фоне опухолевого тромбоза нижней полой вены и правого предсердия.
2. Общая выживаемость в течение 1-го года и 3-х лет после постановки диагноза составляет 85% и 58% (медиана наблюдения 23 месяца), бессобытийная выживаемость - 60% и 47,1% соответственно при медиане наблюдения 20 [9-31] месяцев.
3. Для реконструкции сосудов печени и нижней полой вены применяют первичный шов на дефект стенки сосуда, сосудистые вставки, анастомоз и протезирование. Протяженность опухолевой инвазии по длине и окружности - ключевой фактор, определяющий метод реконструкции.

4. Резекции печени *in situ* показаны при сдавлении новообразованием просвета ретропеченочного отдела нижней полой вены, печеночных вен или при развитии кровотечения и отсутствии эффекта от пережатия гепатодуоденальной связки.  
Резекции печени *ante situm* показаны при опухолевой инвазии нижней полой вены, гепатикокавального конfluence. Резекции печени в условиях искусственного кровообращения целесообразны при опухолевой инвазии, распространяющейся в просвет правых отделов сердца или невозможности обеспечить низкое центральное венозное давление.  
Реконструкции воротной вены или собственной печеночной артерии показаны при опухолевой инвазии ворот печени, технической невозможности или нецелесообразности диссекции новообразования от сосуда без резекции стенки последнего.
5. Толерантность ткани печени к ишемическому и реперфузионному повреждению выше для лабораторных моделей, соответствующих детскому возрасту.

### **Практические рекомендации**

1. Выполнение резекций печени *ante situm* и резекции печени в условиях искусственного кровообращения требует опыта выполнения обширных резекций, сосудистой реконструкции, трансплантации печени.
2. Использование антикоагулянтной терапии с момента реконструкции магистральных сосудов и в п/о периоде позволяет избежать клинически значимых тромботических осложнений.
3. Использование ксеногенного или искусственного материалов для протезирования нижней полой вены не увеличивают риск тромботических или инфекционных осложнений в п/о периоде.
4. Тромбоз нижней полой вены каудальнее гепатикокавального соустья не влияет на соматический статус пациента, не зависит от способа и материала реконструкции нижней полой вены.

5. При опухолевом тромбозе нижней полой вены выше диафрагмы и дистальнее уровня перикарда возможно выполнение резекции печени ante situm без использования искусственного кровообращения.
6. Соблюдение последовательности этапов разделения паренхимы печени при низком центральном венозном давлении и реконструкции магистральных сосудов при гиперволемической нагрузке через систему верхней полой вены позволяет избежать обеспечения вено-венозного или портокавального шунтирования.
7. При резекции печени с тотальной сосудистой изоляцией допустимое время тепловой ишемии печени выше у детей, чем у взрослых пациентов. Определение порогового значения данного показателя требует дальнейшего клинического исследования.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ахаладзе Д.Г. Обширная резекция печени у ребенка при экстремально низком объеме будущего остатка / Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.Н. Меркулов, И.В. Твердов, Н.С. Грачев. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2021. - Т. 20. - № 4. - с. 139-144.
2. Ахаладзе Д.Г. Сложные резекции очаговых новообразований гепатикокавального конfluence у детей / Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.Н. Меркулов, И.В. Твердов, Н.Г. Ускова, С.Р. Талыпов, А.А. Кривоносов, Н.С. Грачев. // Анналы хирургической гепатологии. - 2022. - Т. 27. - № 4. - с. 47-56.
3. Ахаладзе Д.Г. Нефрэктомия с резекцией и протезированием нижней полой вены у пациентки в возрасте одного года с нефробластомой левой почки и опухолевым тромбом нижней полой вены и правого предсердия / Д.Г. Ахаладзе, К.В. Шаталов, К.М. Джиджихия, Г.С. Рабаев, И.В. Твердов, Д.Ю. Качанов, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Н.С. Грачев, Н.В. Мякова. // Флебология. - 2022 - Т. 16. - № 4. - с. 296-303.

4. Твердов И.В. Трансплантационные технологии при резекциях печени у детей / И.В. Твердов, Д.Г. Ахаладзе. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2023. - № 1. - с. 74-80.
5. Ахаладзе Д.Г. Трансплантационные технологии при резекциях печени у детей / Д.Г. Ахаладзе, И.В. Твердов, М.М. Миннуллин, Н.Н. Меркулов, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачев. // Анналы хирургической гепатологии. - 2024. - Т. 29. - № 2. - с. 12-21.