

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-146-157

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ. ПЕРВОЕ В РФ КОГОРТНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.А. Банкеев<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>, М.Г. Минина<sup>1, 2</sup>, В.С. Богданов<sup>1</sup>, Э.А. Тенчурина<sup>1</sup>, В.М. Севостьянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Использование доноров с расширенными критериями является эффективным способом увеличения количества трансплантаций. При этом в России отсутствуют крупные исследования по оценке результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. В Москве в условиях эффективного функционирования оригинальной модели донорства органов для трансплантации накоплен значительный опыт работы с донорами, соответствующими расширенным критериям донорства почек по UNOS. В настоящей публикации представлены эпидемиологические характеристики доноров и реципиентов, включенных в исследование, и среднесрочные результаты трансплантаций почек от доноров с расширенными критериями. Исследование является первым в РФ когортным многоцентровым исследованием, посвященным трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Основой базы данных стала систематизированная информация о донорах Московского городского координационного центра органного донорства ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (МГКЦОД) за 2021–2022 гг. С 2021-го по 2022 г. в 21 стационаре города Москвы выполнены эксплантации у 254 доноров, соответствующих расширенным критериям UNOS. Время наблюдения за реципиентами после трансплантации было ограничено четырьмя годами. Выживаемость реципиентов составила 0,882 [95% ДИ 0,839; 0,927] через 4 года после трансплантации, трансплантата – 0,806 [95% ДИ 0,739; 0,880] (утрата по любой причине), 0,887 [95% ДИ 0,825; 0,952] (смерть-цензурированная выживаемость) соответственно. У реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями, отмечалась первичная функция трансплантата в 61,4%. Среднесрочная выживаемость реципиентов и трансплантатов является приемлемой и сопоставимой с аналогичными зарубежными исследованиями, что указывает на безопасность и эффективность увеличения количества трансплантаций почки посредством расширения критериев доноров.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, доноры с расширенными критериями, смерть головного мозга, выживаемость трансплантата.

Для корреспонденции: Банкеев Дмитрий Александрович. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 17. Тел. (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

Corresponding author: Dmitry Bankeev. Address: 5/17, Vtoroy Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (912) 743-09-97. E-mail: 79127430997@ya.ru

# KIDNEY TRANSPLANTATION FROM EXPANDED CRITERIA DONORS. THE FIRST MULTICENTER COHORT STUDY IN THE RUSSIAN FEDERATION

D.A. Bankeev<sup>1</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>1</sup>, M.G. Minina<sup>1, 2</sup>, V.S. Bogdanov<sup>1</sup>, E.A. Tenchurina<sup>1</sup>, V.M. Sevostyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

The use of expanded criteria donors (ECDs) is an effective strategy to increase the availability of organs for transplantation. However, in Russia, there have been no large-scale studies evaluating the outcomes of kidney transplantation (KT) from ECDs. In Moscow, through successful implementation of an original organ donation model, considerable experience has been accumulated in managing donors who meet the UNOS expanded criteria for kidney donation. This paper presents the epidemiological characteristics of donors and recipients, as well as the medium-term outcomes of KT from ECDs. The study represents the first multicenter cohort study in the Russian Federation dedicated to kidney transplants from ECDs. The database was developed using systematized donor information from the Moscow Coordination Center for Organ Donation at Botkin Hospital for the period 2021–2022. During this time, 254 donors meeting UNOS expanded criteria underwent organ explantation at 21 hospitals in Moscow. The follow-up period for KT recipients was limited to four years. Recipient survival at 4 years after transplantation was 0.882 [95% CI 0.839–0.927], while overall graft survival (loss from any cause) was 0.806 [95% CI 0.739–0.880] and death-censored graft survival was 0.887 [95% CI 0.825–0.952]. Primary graft function was observed in 61.4% of recipients who received kidneys from ECDs. The medium-term survival rates of both recipients and grafts are acceptable and comparable to those reported in international studies, confirming the safety and effectiveness of expanding donor criteria to increase the number of kidney transplants.

*Keywords: kidney transplantation, extended criteria donors, brain death, graft survival.*

## ВВЕДЕНИЕ

По данным сообщения регистра Российского трансплантологического общества [1], в период с 1 января 2021 года по 31 декабря 2022 года в г. Москве было выполнено 630 эксплантаций органов у посмертных доноров. В 2021 году из 298 (23,7 на 1 млн населения) эффективных доноров у 290 (97,3%) доноров диагностирована смерть головного мозга. В 2022 году было выполнено 332 (26,3 на 1 млн населения) изъятия органов, из них у 313 (94,3%) доноров диагностирована смерть головного мозга. Итого 254 (40,3%) донора соответствовали критериям расширенного донорства органов почек согласно UNOS [2].

Доноры почек с расширенными критериями, согласно UNOS [2], определяются как доноры в возрасте 60 лет и более или в возрасте 50–59 лет при наличии как минимум двух из следующих факторов – гипертоническая болезнь в анамнезе, смерть от острого нарушения мозгового кровообращения, концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л).

Несмотря на то что было доказано, что результаты трансплантации почек от этих доноров несколько хуже, чем от доноров со стандартными критериями [2–5], использование их остается эффективным

способом увеличения количества трансплантаций [5–9].

В России отсутствуют крупные исследования по оценке результатов трансплантации почки от доноров с расширенными критериями. При этом, по данным Российского трансплантологического общества, за последнее время отмечается прирост доноров старше 60 лет (с 10,7% в 2018 г. до 22,3% в 2023 г.) [10]. Кроме того, есть все основания полагать, что пул доноров и реципиентов, особенности кондиционирования доноров, продолжительность консервации и другие факторы могут существенно отличаться от других стран.

**Цель** настоящего исследования определяется исчерпывающей характеристикой доноров почек, отвечающих расширенным критериям UNOS, а также среднесрочными результатами трансплантации таких почек.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное многоцентровое исследование. Основой базы данных стала систематизированная информация о донорах Московского координационного центра органного донорства ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ (далее – МГКЦОД) за 2021–2022 гг. С 2021-го по 2022 г. в 21 стационаре

выполнены эксплантации у 254 доноров, соответствующих расширенным критериям UNOS.

Описательные статистики качественных показателей представлены в виде абсолютных частот и процентных долей. В некоторых случаях сумма количеств пациентов может отличаться от общего количества ( $n = 444$ ), что обусловлено отсутствием информации по некоторым пациентам.

Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения при распределении, близком к нормальному. В иных случаях – в виде медианы и границ первого и третьего квартилей. Соответствие распределения нормальному оценивали при помощи визуального анализа частотных диаграмм и квантильных графиков («Q-Q plot»).

Анализ выживаемости проведен при помощи метода Каплана–Мейера. Рассчитаны точечные оценки и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). При анализе выживаемости почечных трансплантатов рассчитали три вида оценок: утрата трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата); смерть-цензурированная утрата трансплантата (события: удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом – цензурирование); утрата функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общие характеристики доноров и реципиентов

Общие характеристики доноров и реципиентов, которые получили почку, представлены в табл. 1. Доноры были несколько старше реципиентов, при этом минимальный возраст доноров составил 50 лет (что определялось определением доноров с расширенными критериями), реципиентов – 19 лет. Средний индекс массы тела доноров выше 30, что свидетельствует о преобладании среди них лиц с предожирением или ожирением.

Медиана времени нахождения доноров в стационаре находится в диапазоне 2–3 суток: 51,5 часа [31,3; 85,8], от 13,2 до 446,3 часа. В единственном случае эксплантация была выполнена на 18-е сутки с момента госпитализации, в остальных случаях максимальная длительность госпитализации была

до 10 суток. У большей доли эффективных доноров (97,6%;  $n = 248$ ) была диагностирована смерть головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения, тогда как черепно-мозговая травма (ЧМТ) как причина смерти доноров была диагностирована только в 6 случаях (2,4%).

Большая доля доноров имели группу крови 0(I) или A(II) 94 (37,0%) и 95 (37,4%) соответственно, группы B(III) и AB(IV) встречались реже: 42 (16,5%) и 23 (9,1%) соответственно.

### Коморбидный фон доноров, особенности кондиционирования и эксплантации

У 18 (7,1%) доноров была проведена успешная сердечно-легочная реанимация (длительностью от 5 до 40 минут, медиана 15 [10; 20]). Больше чем у половины доноров (57,5%;  $n = 146$ ) были выявлены признаки нарушений обмена глюкозы. Этот статус определяли как подтвержденный сахарный диабет или необходимость во введении инсулина в период кондиционирования. При этом в 14,6% случаев ( $n = 37$ ) у пациентов был подтвержденный сахарный диабет, а в 23,6% случаев ( $n = 60$ ) в связи со стойкой гипергликемией требовалось неоднократное выведение инсулина. Необходимо отметить, что растворы глюкозы при кондиционировании потенциальных доноров не использовались. Состояние, обозначенное в табл. 2 как системный атеросклероз, представляет собой обобщенный статус, определяемый как множественное поражение артериального русла по

Таблица 1

### Общие характеристики эффективных доноров с диагностированной смертью головного мозга General characteristics of effective organ donors diagnosed with brain death

Характеристики	Доноры, $n = 254$	Реципиенты, $n = 444$
Возраст, годы	58,3 (4,8), от 50,0 до 74,0	51,6 (9,6), от 19,0 до 72,0
Мужчины / женщины	155 (61,0%) / 99 (39,0%)	271 (60,2%) / 179 (39,8%)
Вес, кг	90,9 (18,2), от 50,0 до 150,0	76,2 (16,1), от 40,0 до 125,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,8 (5,9), от 18,4 до 54,7	25,8 (4,5), от 13,6 до 38,4
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,1 (0,2), от 1,5 до 2,7	1,9 (0,2), от 1,3 до 2,6

*Примечание.* Описательные статистики:  $n$  (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

*Note.* Descriptive statistics:  $n$  (%); mean (SD), minimum and maximum; median [Q1; Q3], minimum and maximum.

данным инструментальных методов исследования и визуальной оценки доступного артериального русла на этапе эксплантации органов.

Почти все доноры до кондиционирования или в период кондиционирования нуждались в вазопрессорной поддержке – введении норадреналина. При этом к моменту изъятия органов доля пациентов, нуждающихся во введении норадреналина, снизилась. Адреналин использовался лишь у 2,8% доноров (n = 7), и ни у одного из них на момент изъятия.

У большинства доноров было выполнено мультиорганное изъятие – 182 (71,7%), рис. 1. Печень изъята у 183 доноров (71,7%), сердце – у 96 (37,8%).

У 23 доноров (9,1%) не было изъято ни одной почки, а у 18 (7,1%) была изъята только одна. Таким образом, от 254 доноров было получено 444 почки (левых – 218, правых – 226). Причины отказа от изъятия или трансплантации представлены в табл. 3.

Далее представлены лабораторные данные 231 эффективного донора почек, когда была изъята хотя бы одна почка с целью трансплантации (табл. 4).

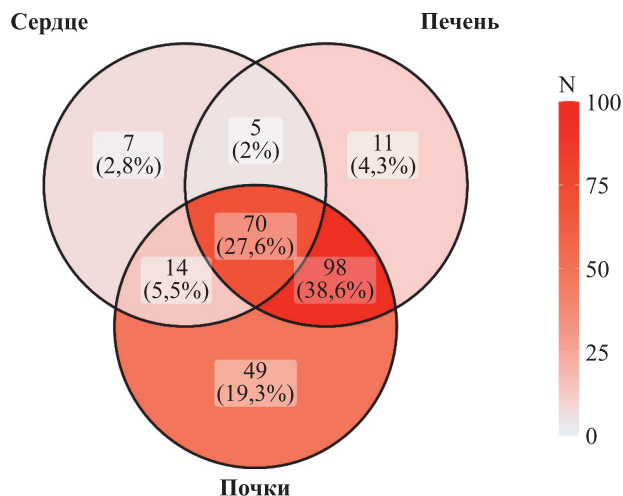


Рис. 1. Структура эксплантаций органов у доноров

Fig. 1. Organ retrieval structure in donors

Таблица 2

**Коморбидный фон доноров органов**  
**Comorbid background of organ donors**

Характеристики доноров	n = 254
Введение инсулина в период кондиционирования потенциального донора	146 (57,5%)
Стойкая гипергликемия в период кондиционирования потенциального донора	60 (23,6%)
Подтвержденный сахарный диабет	37 (14,6%)
Признаки нарушений обмена глюкозы	146 (57,5%)
Подтвержденная артериальная гипертензия	251 (98,8%)
Системный атеросклероз	171 (67,3%)
Ишемическая болезнь сердца	242 (95,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	135 (53,1%)
Введение норадреналина до изъятия	252 (99,2%)
Максимальная доза, нг/кг/мин	525 [330; 800], от 60 до 3700
Введение норадреналина на момент изъятия	212 (83,5%)
Доза, нг/кг/мин	150 [75,5; 340], от 10 до 1200
Адреналин, нг/кг/мин	
0	247 (97,2%)
50	3 (1,2%)
100	2 (0,8%)
200	2 (0,8%)

Примечание. Описательные статистики: n (%); среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

Note. Descriptive statistics: n (%); mean (SD), minimum and maximum; median [Q1–Q3], minimum and maximum.

Таблица 3

**Причины отказа от изъятия или трансплантации почек**  
**Reasons for refusal to harvest or transplant kidneys**

Причины	Обе почки (n = 23)	Одна почка (n = 18)
Гипоплазия почек, «сморщенные» почки	7	4
Наличие очагов гипоперфузии	4	–
Заместительная почечная терапия по причине ХБП 5Д	3	–
Инфицированная брюшная полость	2	–
Наличие очагов гипоперфузии и кисты почек	2	–
«Сморщенные» почки и кисты почек	1	2
Кисты почек	1	5
Облитерирующий атеросклероз сосудов почек	1	3
Облитерирующий атеросклероз сосудов и кисты почек	1	–
Гистологически подтвержденное образование почек	1	–
Гидронефроз	–	1
Образование почки неясной этиологии	–	1
Отсутствие почки (аномалия/удалена)	–	1
Повреждение паренхимы	–	1



## Реципиенты: причины хронической болезни почек (ХБП) и коморбидный фон

У 36 (8,4%) пациентов выполнена додиализная трансплантация, 337 (78,4%) до трансплантации почки получали лечение программным гемодиализом, 34 (7,9%) – перитонеальным диализом, а у 23 (5,3%) была выполнена конверсия заместительной почечной терапии с перитонеального диализа на гемодиализ. Длительность заместительной почечной терапии у пациентов на диализе составила 24 [12; 48], от 1 до 240 месяцев.

Причины ХБП и коморбидный фон реципиентов представлены в табл. 5 и 6.

## Реципиенты: иммунологический фон

Большая доля реципиентов имели 3–4–5 несовпадений с донором по локусам A, B, Dr системы HLA.

Таблица 4

### Лабораторные показатели у эффективных доноров почки с диагностированной смертью головного мозга

#### Laboratory parameters in effective kidney donors diagnosed with brain death

Характеристики доноров	n = 231
Гемоглобин, г/л	141,2 (20,0), от 75,0 до 199,0
Креатинин, мкмоль/л	
при поступлении	82,0 [67,0; 99,5], от 33,0 до 262,0
максимальный	92,0 [74,0; 118,5], от 33,0 до 507,0
перед изъятием	88,0 [70,0; 109,5], от 33,0 до 507,0
Мочевина, ммоль/л	
при поступлении	5,0 [4,0; 7,0], от 2,0 до 15,0
максимальный	7,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0
перед изъятием	6,0 [5,0; 8,0], от 2,0 до 27,0
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	
при поступлении	79,5 (21,0), от 22,7 до 134,7
минимальная	70,2 (24,4), от 10,1 до 134,7
перед изъятием	73,8 (23,8), от 10,1 до 134,7
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), ед./л	
при поступлении	28,0 [23; 0; 43,0], от 7,0 до 406,0
максимальный	31,0 [23,0; 54,0], от 7,0 до 866,0
перед изъятием	28,0 [21,0; 46,0], от 7,0 до 866,0
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), ед./л	
при поступлении	25,0 [18,0; 36,0], от 5,0 до 413,0
максимальный	26,0 [19,0; 41,0], от 5,0 до 1,090,0
перед изъятием	24,5 [17,0; 36,0], от 5,0 до 1,090,0

*Примечание.* Описательные статистики: среднее (СО), минимум и максимум; медиана [Q1; Q3], минимум и максимум.

*Note.* Descriptive statistics: mean (SD), minimum and maximum; median [Q1–Q3], minimum and maximum.

В 36 случаях (8,2%) трансплантация была выполнена при несовпадении по всем трем локусам. В 6 случаях у донора была группа крови АВ, при этом лист ожидания реципиентов данной группы ожидаемо весьма ограничен. В 2 случаях (0,5%) трансплантация была выполнена при отсутствии HLA-несовпадений по трем локусам – рис. 2.

Важно отметить, что более половины реципиентов (54,1%) имели одно несовпадение по локусу DrB1, а у 19,9% реципиентов отсутствовали несовпадения по локусу DrB1, что является отражением практического действия регионального нормативного акта – Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 19.10.2017 № 737 «Об организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека и оказанием медицинской помощи по профилю «хирургия» (трансплантация органов и тканей человека) в городе Москве», направленного на совершенствование системы донорства и трансплантации в Москве.

16,4% (73) реципиентов имели предсуществующие анти-HLA антитела с MFI более 500 единиц. MFI I класса >500 единиц имели 40 (9,2%) реципиентов (2071,5 [1111,0; 3799], от 725 до 19 477 единиц), MFI II класса >500 единиц – 56 (12,8%) реципиентов (2618 [1305,5; 7269], от 526 до 20 772 единиц). Изоли-

Таблица 5

### Причины хронической болезни почек у реципиентов

#### Causes of chronic kidney disease in kidney transplant recipients

Причина ХБП	n = 444
Хронический гломерулонефрит	179 (41,6%)
Диабетическая нефропатия	49 (11,4%)
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	61 (14,2%)
Гипертоническая нефропатия (нефроангиосклероз)	44 (10,2%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	25 (5,6%)
– мочекаменная болезнь	14 (3,3%)
– подагра	9 (2,1%)
Вторичные гломерулопатии	22 (5%)
– АНЦА-васкулит	8 (1,9%)
– антифосфолипидный синдром	3 (0,7%)
– атипичный гемолитико-уремический синдром	2 (0,5%)
– тромботическая микроангиопатия	2 (0,5%)
– системная красная волчанка	7 (1,6%)
Неизвестная причина	55 (12,2%)
Прочее	15 (3,3%)
– нефрэктомия (травма / злокачественное новообразование)	2 (0,4%)
– аномалия развития	13 (2,9%)

Таблица 6  
**Коморбидный фон реципиентов**  
**Comorbid background of kidney transplant recipients**

Характеристики реципиентов	n = 444
Артериальная гипертензия	428 (99,5%)
Ишемическая болезнь сердца	73 (17,0%)
ишемическая болезнь сердца + стентирование коронарных артерий в анамнезе	47 (10,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	63 (14,7%)
Фибрилляция предсердий	26 (6,0%)
Сахарный диабет с осложнениями	62 (14,4%)
без осложнений	44 (10,2%)
18 (4,2%)	
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	21 (4,9%)
Хронический пиелонефрит	59 (13,7%)
Ренопривное состояние	30 (7,0%)
Хроническое обструктивное заболевание легких	3 (0,7%)
Острое нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	15 (3,5%)
Злокачественное новообразование	13 (3,0%)
Вирусный гепатит С	35 (8,1%)
Вирусный гепатит В	8 (1,9%)
ВИЧ-инфекция	2 (0,5%)
Трансплантация печени в анамнезе	1 (0,2%)
Трансплантация сердца в анамнезе	1 (0,2%)
Гиперпаратиреоз	235 (54,7%)
Многоузловой зоб	7 (1,6%)
Аутоиммунный тиреоидит	9 (2,1%)
Тиреотоксикоз	4 (0,9%)
Подагра	27 (6,3%)
Системная красная волчанка	7 (1,6%)
Ревматоидный артрит	1 (0,2%)
Тромбофилия	9 (2,1%)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	5 (1,2%)

рованно к первому классу было сенсibilизировано 17 (3,8%) реципиентов, ко второму – 33 (7,4%), к обоим классам – 23 (5,2%) реципиентов.

### Реципиенты: особенности трансплантации и послеоперационного периода

У 366 (85,1%) пациентов была выполнена первая трансплантация почки, у 59 (13,7%) – вторая, у 5 (1,2%) – третья. Медиана продолжительности консервации трансплантата составила 14,4 [12,3; 17], от 6,9 до 26 часов, продолжительности госпитализации реципиента – 18 [13; 26], от 5 до 106 дней.

362 (84,2%) пациента получили в качестве индукции иммуносупрессии базиликсимаб и метилпреднизолон, 61 (14,2%) – антиtimoцитарный иммуноглобулин и метилпреднизолон, 4 (0,9%) – базиликсимаб + антиtimoцитарный иммуноглобулин + метилпреднизолон, 3 (0,7%) пациента получили только метилпреднизолон.

403 (93,9%) пациента в качестве послеоперационной иммуносупрессии получали стандартную трехкомпонентную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолаты и метилпреднизолон, 24 (5,6%) – эверолимус, ингибиторы кальциневрина и метилпреднизолон, 1 (0,2%) – эверолимус, микофенолаты и метилпреднизолон. Среди пациентов, получавших ингибиторы кальциневрина, 390 (90,7%) получали такролимус, а 38 (8,8%) – циклоспорин А.

Примерно у трети реципиентов функция трансплантата была отсроченной: 147 (34,3%). Отсроченную функцию определяли как потребность в диализе в течение первой недели (вне зависимости от количества сеансов). Медиана количества сеансов гемодиализа у таких пациентов составила 3 [2; 6],

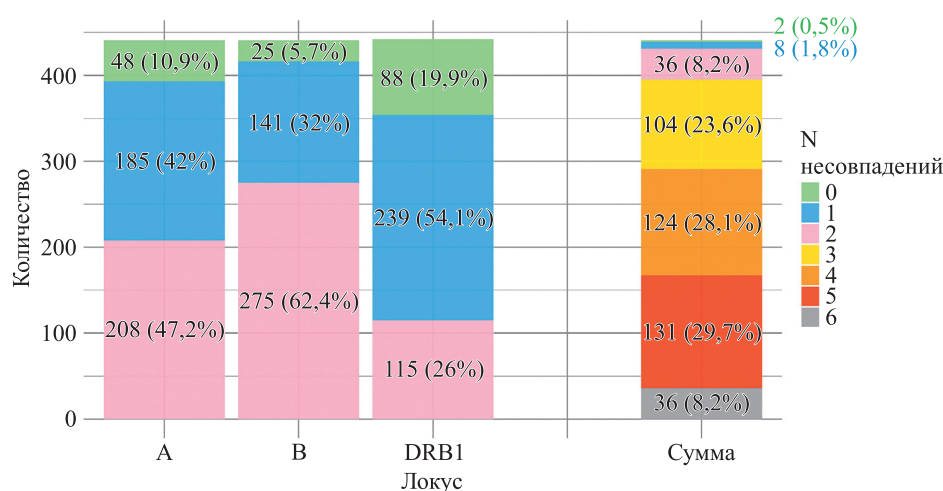


Рис. 2. Количество HLA-несовпадений. Вычисляли количество антигенов донора, отсутствующих у реципиентов

Fig. 2. Number of HLA mismatches. The number of donor antigens absent in each recipient was calculated

от 1 до 26. У 263 (61,4%) реципиентов функция трансплантата была первичная. Первично не функционирующий трансплантат был в 18 (4,2%) случаях.

Примерно у четверти пациентов в период госпитализации для трансплантации почки развились хирургические или урологические осложнения – 109 (25,3%) пациентов, хирургические в сочетании с урологическими – в 12 (2,8%) случаях. Наиболее частым хирургическим осложнением было лимфоцеле ложа трансплантата – 26 (5,9%) случаев, забрюшинная гематома – 17 (3,8%) случаев и инфицирование послеоперационной раны – 11 (2,5%) случаев, при этом в 6 случаях применялась VAC-терапия. Реконструкция сосудов трансплантата потребовалась в 9 (2%) случаях. Интраоперационное кровотечение и аневризма почечной артерии трансплантата развились в 1 (0,2%) случае. В 8 (1,8%) случаях отмечено сочетание различных хирургических осложнений.

Среди урологических осложнений чаще всего встречался пиелонефрит трансплантата – 40 (9,0%) случаев. Некроз мочеточника – 16 (3,6%) случаев, гидронефроз трансплантата – 13 (3,0%) случаев, забрюшинный мочевой затек – 12 (2,7%) случаев, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 3 (0,7%) случая. Сочетание различных урологических осложнений отмечено в 20 (4,5%) случаях.

За время наблюдения, ограниченное 4 годами, 272 (61,2%) реципиента были повторно госпитализированы (от 1 до 8 раз). Общее количество повторных госпитализаций 567, частота составила 3,95 [95% ДИ 3,63; 4,29] на 100 пациенто-месяцев наблюдения. Причинами для повторных госпитализаций были необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) – 214 пациентов (48,2%), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными хирургическими осложнениями / заболеваниями – 18 пациентов (4,1%), необходимость терапевтического вмешательства (в том числе дисфункция трансплантата или необходимость коррекции иммуносупрессии) в сочетании с отдаленными урологическими осложнениями / заболеваниями – 17 пациентов (3,8%), урологические осложнения / заболевания – 14 пациентов (3,2%), хирургические осложнения / заболевания – 9 пациентов (2,0%).

### Реципиенты: результаты пункционных биопсий

В период госпитализации для трансплантации почки пункционная биопсия выполнена в 75 (16,9%)

случаях. «Нулевые», или протокольные, биопсии в раннем послеоперационном периоде не выполнялись. Поводом для биопсии была дисфункция трансплантата с замедленным восстановлением или отсутствием почечной функции.

После выписки из стационара биопсия почечного трансплантата была выполнена у 81 реципиента (18,2%) – данные представлены в табл. 7. Медиана срока от трансплантации до биопсии составила 13,8 [6,1; 23,5], от 2,9 до 44,7 мес.

### Реципиенты: выживаемость реципиентов, выживаемость и функция трансплантатов

Выживаемость реципиентов представлена на рис. 3. Выживаемость через три месяца, год, два, три и четыре года составила: 0,981 [95% ДИ 0,968; 0,994], 0,950 [95% ДИ 0,929; 0,971], 0,940 [95% ДИ 0,917; 0,963], 0,910 [95% ДИ 0,881; 0,939], 0,882 [95% ДИ 0,839; 0,927] соответственно. За период наблюде-

Таблица 7

#### Результаты пункционных биопсий

##### Puncture biopsy results

Результат биопсии	Ранний период*, n = 75	Поздний период, n = 81
Донорская патология	30 (40,5%)	15 (18,5%)
Острый канальцевый некроз	60 (81,1%)	25 (30,9%)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	7 (9,5%)	20 (24,7%)
Интерстициальный фиброз**	8 (10,8%)	39 (48,1%)
Доля интерстициального фиброза, %	22,5 [15; 35], от 5 до 50	20 [15; 35], от 5 до 70
Атрофия канальцев	11 (14,9%)	39 (48,1%)
Токсичность ингибиторов кальциневрина	7 (9,5%)	8 (9,9%)
IgA-нефропатия	0	3 (3,7%)
Тромботическая микроангиопатия	2 (2,7%)	1 (1,2%)
Оксалоз	1 (1,4%)	0
Отторжение	27 (36,0%)	41 (50,6%)
острое клеточное	11 (14,7%)	11 (13,8%)
острое гуморальное	11 (14,7%)	15 (18,8%)
острое смешанное	5 (6,7%)	5 (6,3%)
хроническое активное отторжение	0	10 (12,3%)

*Примечание.* Описательные статистики: n (%); медиана [Q1; Q3], минимум и максимум; \* – госпитализация для трансплантации почки; \*\* – среди пациентов, у которых выявлен интерстициальный фиброз.

*Note.* Descriptive statistics: n (%); median [Q1–Q3], minimum and maximum; \* – hospitalization for kidney transplantation; \*\* – among patients with interstitial fibrosis.

ния умерло 37 пациентов. Причинами смерти были острый инфаркт миокарда (9 пациентов), COVID-19 (8 пациентов), не COVID-19-ассоциированная пневмония (8 пациентов), сепсис (5 пациентов), острое нарушение мозгового кровообращения (3 пациента), перитонит (1 пациент), злокачественное новообразование (1 пациент), нарушение ритма сердца (1 паци-

ент), острая печеночно-клеточная недостаточность и тромбоз воротной вены (1 пациент).

Выживаемость почечного трансплантата через три месяца, год, два, три и четыре года составила:

- 0,967 [95% ДИ 0,950; 0,985], 0,926 [95% ДИ 0,900; 0,952], 0,910 [95% ДИ 0,882; 0,939], 0,876 [95% ДИ 0,843; 0,911], 0,806 [95% ДИ 0,739; 0,880] соответственно для утраты трансплантата по любой причине;
- 0,975 [95% ДИ 0,959; 0,990], 0,956 [95% ДИ 0,936; 0,977], 0,945 [95% ДИ 0,922; 0,968], 0,936 [95% ДИ 0,911; 0,961], 0,887 [95% ДИ 0,825; 0,952] соответственно для смерти-цензурированной утраты трансплантата;
- 0,977 [95% ДИ 0,963; 0,992], 0,958 [95% ДИ 0,939; 0,979], 0,950 [95% ДИ 0,929; 0,972], 0,941 [95% ДИ 0,917; 0,965], 0,896 [95% ДИ 0,835; 0,961] соответственно для утраты функции трансплантата (рис. 4).

Интенсивность (частота) наступления событий была максимальной в течение первого года (рис. 5).

Функции трансплантата, оцененные по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации и креатинина, представлены на рис. 6 и 7 соответственно.

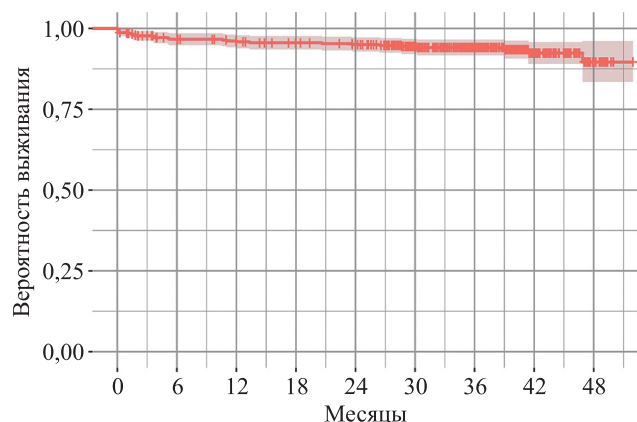


Рис. 3. Выживаемость реципиентов. Представлены значения функции выживания и 95% ДИ

Fig. 3. Recipient survival. Survival function values are shown with 95% confidence intervals (CI)

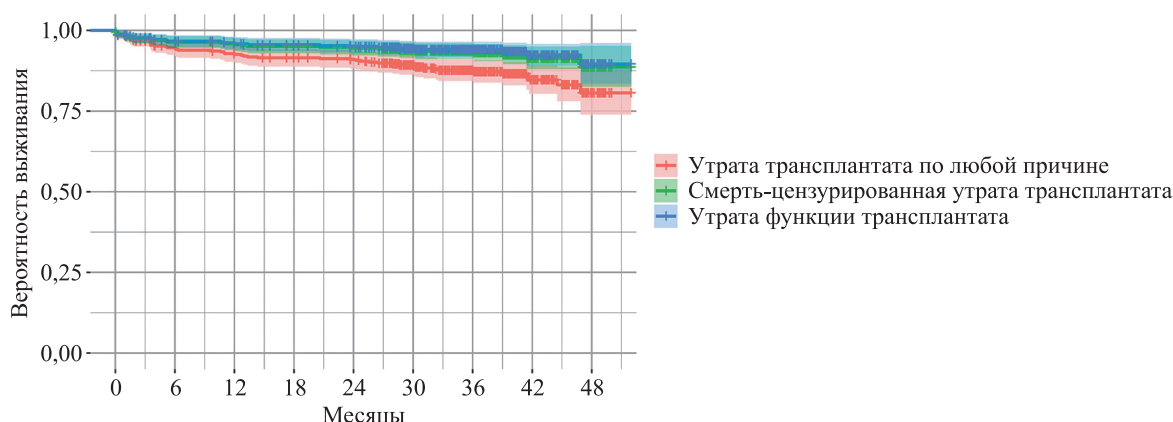


Рис. 4. Выживаемость почечных трансплантатов. Представлены значения функций выживания и 95% ДИ. Утрата трансплантата по любой причине (события: смерть реципиента с функционирующим трансплантатом, удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата). Смерть-цензурированная утрата трансплантата (события: удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии, утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом – цензурирование). Утрата функции трансплантата (событие: утрата функции трансплантата; смерть реципиента с функционирующим трансплантатом и удаление функционирующего трансплантата с целью отмены иммуносупрессивной терапии – цензурирование)

Fig. 4. Renal transplant survival. Survival rates and 95% confidence intervals (CI) are presented. Transplant loss for any reason: events included death of the recipient with a functioning transplant, retrieval of a functioning transplant for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy, or loss of transplant function. Death-censored graft loss: events included retrieval of a functioning graft for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy or loss of graft function; death of the recipient with a functioning graft was considered a censoring event. Transplant loss of function: events included graft loss; death of the recipient with a functioning graft and retrieval of a functioning graft for the purpose of discontinuing immunosuppressive therapy were considered censoring events



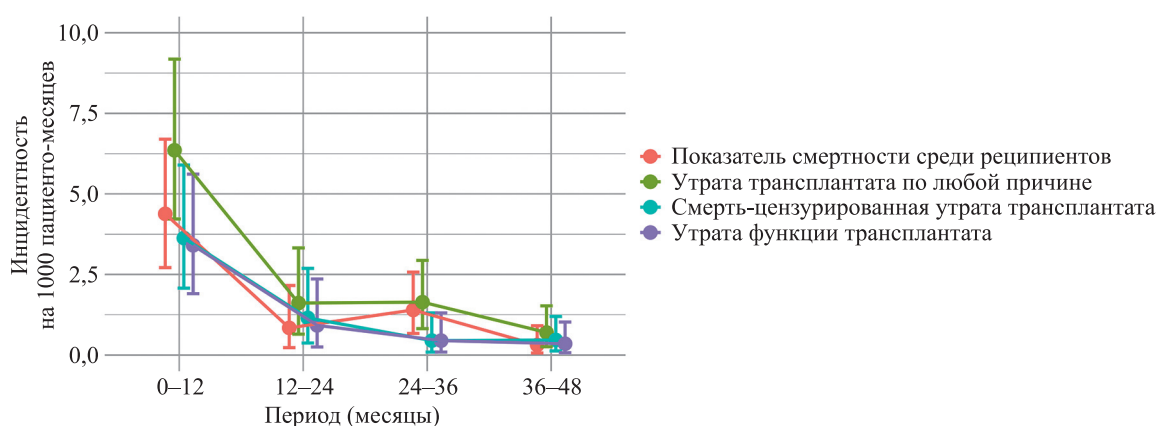


Рис. 5. Интенсивность событий по периодам: смерть реципиентов, утрата трансплантата по любой причине, смерть-цензурированная утрата трансплантата и утрата функции трансплантата. Представлены точечные оценки и 95% ДИ

Fig. 5. Event intensity by follow-up period: recipient deaths, graft losses for any reason, death-censored graft losses, and graft function loss. Point estimates are shown with 95% confidence intervals (CI)

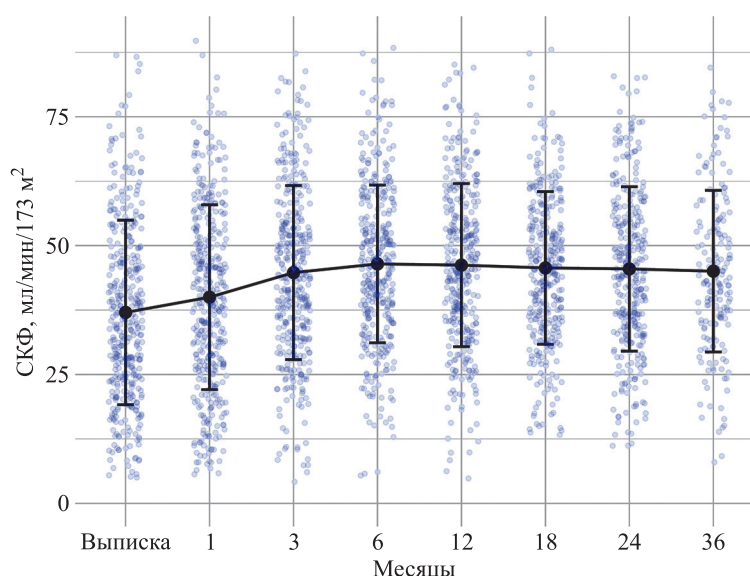


Рис. 6. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI). Представлены средние и стандартные отклонения, индивидуальные значения

Fig. 6. Dynamics of estimated glomerular filtration rate (eGFR, CKD-EPI). Mean values with standard deviations and individual data points are presented

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент наблюдается устойчивая тенденция к «старению» донорского пула. По данным Eurotransplant, в 2015–2024 гг. доля посмертных доноров в возрасте  $\geq 65$  лет возросла с 22,4 до 26,4% [11]. В Испании за период 2014–2023 гг. удельный вес доноров 45–59 лет оставался практически стабильным (28,7–29,2%), при этом доля доноров 60–69 лет увеличилась с 23,8 до 27,2%, а 70–79 лет – с 21,2 до 25,1% [12]. Querard et al. провели систематический обзор и метаанализ 32 исследований, сравнивающих выживаемость реципиентов почек доноров со стандартными и расширенными критери-

ями – сводная 5-летняя выживаемость пациентов составила 86,4 и 78,4% соответственно [4]. Также было отмечено значимое различие между европейскими и североамериканскими данными: в Европе 5-летняя выживаемость у реципиентов почек стандартных доноров и с расширенными критериями была ближе друг к другу (90,3 и 85,3%), чем в Северной Америке – 83,6 и 73,4% [13].

При оценке долгосрочных результатов во французском проспективном исследовании, опубликованном в British Medical Journal в 2015 г., 7-летняя выживаемость трансплантата составила 80% для доноров с расширенными критериями против 88% для

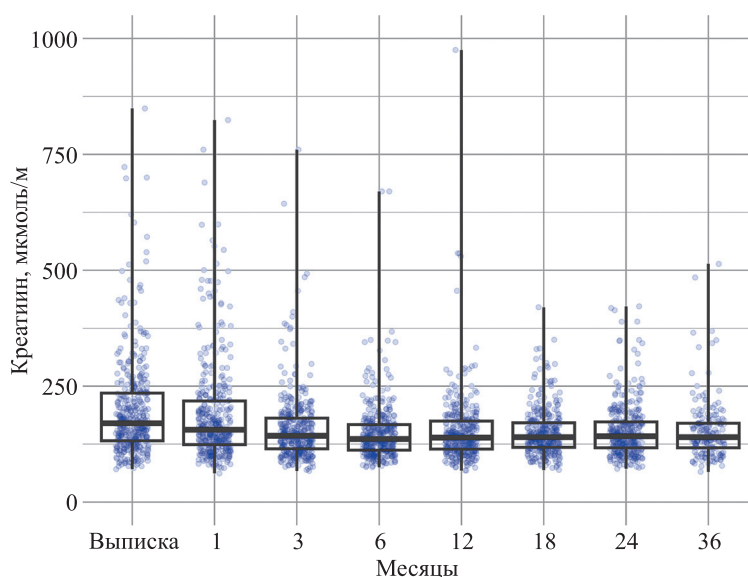


Рис. 7. Динамика креатинина сыворотки крови. Представлены медианы, границы первого и третьего квартилей, индивидуальные значения

Fig. 7. Serum creatinine dynamics. Medians, first and third quartile limits, and individual values are presented

стандартных доноров, что подчеркивает умеренно худшие показатели «жизнеспособности» трансплантата при сохранении клинической ценности расширения донорских критериев в условиях дефицита органов [14].

Представленные данные обосновывают необходимость и целесообразность расширения критериев донорства почек при условии тщательного подбора пары «донор–реципиент», стратификации риска и оптимизации перипроцедурного ведения. Такой подход позволяет снижать смертность пациентов за счет сокращения времени на диализе, одновременно учитывая потенциальные ограничения по выживаемости трансплантата.

В представленном исследовании антропометрические и половозрастные показатели у доноров и реципиентов сопоставимы. Средний возраст несколько различается, но это можно объяснить тем, что минимальный возраст донора, соответствующего расширенным критериям, составляет 50 лет.

Обращает на себя внимание большая частота сахарного диабета и системного атеросклероза у рассматриваемой категории доноров. Известно, что сахарный диабет у донора сопряжен с ухудшением результатов трансплантации [15, 16]. Данный факт в комплексе с тем, что почки, полученные от доноров с расширенными критериями, могут быть более подвержены повреждающему действию ишемии во время консервации [17, 18], диктует необходимость будущих исследований по определению оптимальной тактики распределения данных органов и совершенствованию технологии консервации, учитывая

прогрессивное развитие перфузионных технологий консервации.

Удельный вес доноров, нуждающихся в инотропной поддержке гемодинамики к моменту изъятия, в нашем исследовании снизился, что косвенно указывает на эффективность используемых мероприятий при кондиционировании донора. У ряда доноров наблюдали увеличение уровня азотемии и снижение скорости клубочковой фильтрации, что можно объяснить проявлениями шока, наличием высокодозной инотропной поддержки (в ряде случаев – с введением адреналина), использованием рентгеноконтрастных препаратов при диагностике смерти мозга. При этом есть свидетельства в пользу того, что острое повреждение почек у доноров перед изъятием не сопряжено с ухудшением среднесрочных результатов трансплантации [19–21].

Тревожным, но весьма традиционным даже для общей популяции реципиентов является увеличение возвратной патологии в течение 3–4 лет после трансплантации (в частности, фокально-сегментарного гломерулосклероза), в том числе и в России [22, 23]. По-видимому, это можно объяснить отсутствием верификации причины хронической болезни почек у реципиентов, на что косвенно указывает большая частота (41,6%) диагноза «хронический гломерулонефрит».

Наибольшая частота смертей реципиентов, а также утраты почечного трансплантата наблюдается в первый год после трансплантации. При этом отдаленную выживаемость почечных трансплантатов можно признать удовлетворительной даже в

сравнении с общей популяцией реципиентов [24], а также донорами со стандартными критериями [25]. Почечная функция улучшилась к шести месяцам после трансплантации и дальше оставалась относительно стабильной. Схожие результаты были получены в другом исследовании [26]: большая распространенность артериальной гипертензии и диабета, повышенный уровень креатинина перед изъятием при сопоставимой со стандартными донорами долгосрочной выживаемости реципиентов. Отметим, что есть работы [27, 28], которые свидетельствуют о худших результатах при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в сравнении со стандартными донорами. Тем не менее выживаемость реципиентов больше, чем у пациентов в листе ожидания [29].

В данной публикации представлены описательные статистики и выживаемость реципиентов и трансплантатов. Анализ факторов, потенциально влияющих на выживаемость реципиентов и трансплантатов, будет приведен позднее.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ. Вместе с тем факт того, что в исследование вошли результаты трансплантации от всех доноров, соответствующих критериям включения, позволяет нам надеяться на объективность выводов. Во многих случаях (например, при описании коморбидного фона) мы не имели возможности ретроспективно точно подтвердить тот или иной диагноз и ориентировались на записи медицинской карты. Коморбидный фон реципиента является самой спорной частью работы. Вместе с тем критерии возможности включения в лист ожидания и трансплантации почки в анализируемой когорте в значительной мере стандартизированы, что позволяет предполагать отсутствие там пациентов с декомпенсированными заболеваниями экстрапочечных органов. При описании результатов биопсии мы не учитывали категории по Banff-классификации и ограничились только профилем отторжения (клеточное/гуморальное/смешанное), чтобы получить большее количество пациентов в каждой категории.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У трети реципиентов, получивших почки от доноров с расширенными критериями и смертью головного мозга, отмечена отсроченная функция трансплантата. По мере увеличения срока после трансплантации возрастает частота встречаемости возвратной патологии. Хорошая трех- и четырехлетняя выживаемость трансплантата позволяет рассмат-

ривать этот пул доноров как эффективное средство увеличения количества трансплантаций.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гомье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (3): 8–31. *Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 8–31. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
2. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3 Suppl 4: 114–125. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
3. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Apr; 29 (4): 403–415. doi: 10.1111/tri.12736.
4. Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabia E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022 Mar-Apr; 42 (2): 135–144. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.005.
5. Sandes-Freitas TV de. Expanded donor criteria in kidney transplantation: a suitable option to increase the donor pool in Brazil? *J Bras Nefrol*. 2016 Jul-Sep; 38 (3): 273–274. doi: 10.5935/0101-2800.20160040.
6. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb; 30 (2): 217–222. doi: 10.1093/ndt/gfu212.
7. Schold JD, Hall YN. Enhancing the expanded criteria donor policy as an intervention to improve kidney allocation: is it actually a «net-zero» model? *Am J Transplant*. 2010 Dec; 10 (12): 2582–2585. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03320.x.
8. Hwang JK, Park SC, Kwon KH, Choi BS, Kim JJ, Yang CW et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria deceased donors at a single center: comparison with standard criteria deceased donors. *Transplant Proc*. 2014; 46 (2): 431–436. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.061.
9. Rouhi AD, Choudhury RA, Hoeltzel GD, Prins K, Yoeli D, Moore HB et al. Uncontrolled donation after cardiac death kidney transplantation: Opportunity to

- expand the donor pool? *Am J Surg.* 2023 Jun; 225 (6): 1102–1107. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.12.014.
10. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2024; 26 (3): 8–31. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-8-31.
11. Eurotransplant International Foundation [Электронный ресурс/Internet]. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/> (дата обращения/date of access: 13.06.2025).
12. [www.ont.es/Actividad de donaci3n y trasplante Espa3a 2023.pdf](http://www.ont.es/Actividad%20de%20donaci%C3%B3n%20y%20trasplante%20Espa%C3%B1a%202023.pdf).
13. Patel K, Brotherton A, Chaudhry D, Evison F, Nieto T, Dabare D, Sharif A. All Expanded Criteria Donor Kidneys are Equal But are Some More Equal Than Others? A Population-Cohort Analysis of UK Transplant Registry Data. *Transpl Int.* 2023 Sep 4; 36: 11421. doi: 10.3389/ti.2023.11421.
14. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2015 Jul 31; 351: h3557.
15. Gilbert A, Scott D, Stack M, de Mattos A, Norman D, Rehman S et al. Long-standing donor diabetes and pathologic findings are associated with shorter allograft survival in recipients of kidney transplants from diabetic donors. *Mod Pathol.* 2022 Jan; 35 (1): 128–134. doi: 10.1038/s41379-021-00927-2.
16. Ahmad M, Cole EH, Cardella CJ, Cattran DC, Schiff J, Tinckam KJ, Kim SJ. Impact of deceased donor diabetes mellitus on kidney transplant outcomes: a propensity score-matched study. *Transplantation.* 2009 Jul 27; 88 (2): 251–260. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac68a9.
17. Kim SM, Ahn S, Min SI, Park D, Park T, Min SK et al. Cold ischemic time is critical in outcomes of expanded criteria donor renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013 Jan-Feb; 27 (1): 132–139. doi: 10.1111/ctr.12034.
18. Johnston TD, Thacker LR, Jeon H, Lucas BA, Ranjan D. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant.* 2004; 18 Suppl 12: 28–32. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00214.x.
19. Hall IE, Akalin E, Bromberg JS, Doshi MD, Greene T, Harhay MN et al. Deceased-donor acute kidney injury is not associated with kidney allograft failure. *Kidney Int.* 2019 Jan; 95 (1): 199–209. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.047.
20. Van der Windt DJ, Mehta R, Jorgensen DR, Bou-Samra P, Hariharan S, Randhawa PS et al. Donor acute kidney injury and its effect on 1-year post-transplant kidney allograft fibrosis. *Clin Transplant.* 2020 Feb; 34 (2): e13770. doi: 10.1111/ctr.13770.
21. Pei J, Cho Y, See YP, Pascoe EM, Viecelli AK, Francis RS et al. Impact of deceased donor with acute kidney injury on subsequent kidney transplant outcomes – an ANZDATA registry analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 25; 16 (3): e0249000. doi: 10.1371/journal.pone.0249000.
22. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017 Aug; 92 (2): 461–469. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.015.
23. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (1): 45–54. Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LYU, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2018; 20 (1): 45–54. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.
24. USRDS [Internet]. Annual Data Report. Available at: <https://usrrds-adr.niddk.nih.gov/>. Accessed June 23, 2025.
25. Ko KJ, Kim YH, Kwon KH, Kim MH, Jun KW, Hwang JK et al. Kidney Transplantation Using Expanded-Criteria Deceased Donors: A Comparison With Ideal Deceased Donors and Non-Expanded-Criteria Deceased Donors. *Transplant Proc.* 2018 Dec; 50 (10): 3222–3227. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.05.028.
26. Fang X, Wang Y, Liu R, Zhu C, Wu C, He F et al. Long-term outcomes of kidney transplantation from expanded criteria donors with Chinese novel donation policy: donation after citizens' death. *BMC Nephrol.* 2022 Oct 3; 23 (1): 325. doi: 10.1186/s12882-022-02944-y.
27. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov 7; 14 (11): 1642–1650. doi: 10.2215/CJN.05560519.
28. Salguero J, Chamorro L, Gomez-Gomez E, Robles JE, Campos JP. Midterm Outcomes of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors After Circulatory Death: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Exp Clin Transplant.* 2023 Jun; 21 (6): 481–486. doi: 10.6002/ect.2023.0076.
29. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M et al. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Apr 26; 36 (5): 918–926. doi: 10.1093/ndt/gfab024.

Статья поступила в редакцию 22.08.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 22.08.2025