

ISSN 1995-1191

ЗЕМЛЯК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ



Russian Journal
of Transplantology
and Artificial Organs

ТОМ XXII

№2–2020



Ручная ИВЛ



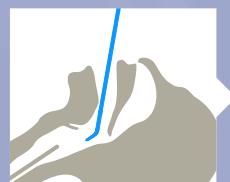
Ларинго-
скопия



Раздуватели
манжеты



Стилеты,
проводники



Ларингеальная
трубка



Крико-
тиреотомия



VBM

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2020. Том XXII. № 2

Научно-практический журнал основан в 1999 г.
Регистр. № 018616

Главный редактор – С.В. Готье (Москва, Россия),
академик РАН, д. м. н., профессор

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко
(Москва, Россия), д. м. н., профессор

Научный редактор – Б.Л. Миронков
(Москва, Россия), д. м. н., профессор.
E-mail: mironkov@rambler.ru

Ответственный секретарь – Д.А. Великий (Москва,
Россия), к. м. н. E-mail: dim_vel@mail.ru

Ответственный секретарь – Я.Л. Поз (Москва,
Россия), к. м. н. E-mail: dr.poz@list.ru

Заведующая редакцией – Е.В. Яновская (Москва,
Россия). E-mail: yanov05@list.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.А. Борзенок (Москва, Россия) – д. м. н.,
профессор

Д.А. Гранов (Санкт-Петербург, Россия) –
академик РАН, д. м. н., профессор

Ф. Дельмонико (Бостон, США) – профессор

В.М. Захаревич (Москва, Россия) – д. м. н.

Г.П. Иткин (Москва, Россия) – д. б. н., профессор

П. Каличинский (Варшава, Польша) – профессор

Н.Ф. Климушева (Екатеринбург, Россия) – д. м. н.

Я. Лерут (Брюссель, Бельгия) – профессор

Ж. Массард (Страсбург, Франция) – профессор

И.А. Милосердов (Москва, Россия) – к. м. н.

М.Г. Минина (Москва, Россия) – д. м. н.

Ю.П. Островский (Минск, Беларусь) – академик НАНБ,
д. м. н., профессор

Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея) – профессор

Д.В. Перлин (Волгоград, Россия) – д. м. н., профессор

В.Н. Попцов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

О.Н. Резник (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н.,
профессор

Р.Ш. Саитгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

В.И. Севастянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор

О.М. Цирульникова (Москва, Россия) – д. м. н.,
профессор

А.О. Шевченко (Москва, Россия) –
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор



VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV

RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»

2020. Vol. XXII. № 2

Scientific and Practical Journal was founded in 1999
Reg. № 018616

Editor-in-Chief – S.V. Gautier (Moscow, Russia), MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko (Moscow,
Russia), MD, PhD, professor

Scientific Editor – B.L. Mironov, MD, PhD, professor.
E-mail: mironov@rambler.ru

Executive Editor – D.A. Velikiy (Moscow, Russia),
MD, PhD. E-mail: dim_vel@mail.ru

Executive Editor – I.L. Poz (Moscow, Russia), MD, PhD.
E-mail: dr.poz@list.ru

Managing Editor – E.V. Yanovskaya (Moscow, Russia).
E-mail: yanov05@list.ru

EDITORIAL BOARD

C.A. Borzenok (Moscow, Russia) – MD, PhD,
professor

D.A. Granov (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

F. Delmonico (Boston, USA) – MD, FACS, professor

V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD

G.P. Itkin (Moscow, Russia) – PhD, professor

P.J. Kaliciński (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor

N.F. Klimusheva (Ekaterinburg, Russia) – MD, PhD

J. Lerut (Brussels, Belgium) – MD, PhD, FACS

G. Massard (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor

I.A. Miloserdov (Moscow, Russia) – MD, PhD

M.G. Minina (Moscow, Russia) – MD, PhD

Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus

Ki Dong Park (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor

D.V. Perlin (Volgograd, Russia) – MD, PhD, professor

V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

O.N. Reznik (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor

R.Sh. Saitgariev (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor

O.M. Tsirulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD,
professor

A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

А.А. Баранов (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

А.В. Васильев (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор

А.В. Ватазин (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

Л.А. Габбасова (Москва, Россия) – д. м. н.

Э.И. Гальперин (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

Г. Данович (Лос-Анджелес, США) – профессор

М.Г. Иткин (Филадельфия, США) – профессор

В.А. Порханов (Краснодар, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

Л.М. Рошаль (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

О.О. Руммо (Минск, Беларусь) – член-корреспондент НАНБ, д. м. н., профессор

Г.Т. Сухих (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

В.А. Ткачук (Москва, Россия) – академик РАН, д. б. н., профессор

Н.А. Томилина (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

М.Ш. Хубутия (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

А.М. Чернявский (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор

В.П. Чехонин (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

А.Г. Чучалин (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор

П.К. Яблонский (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» включен ВАК РФ в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных работ

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» индексируется в Scopus и размещен на платформе Web of Science Core Collection: Emerging Science Citation Index

EDITORIAL COUNCIL

S.F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

A.A. Baranov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

A.V. Vasilev (Moscow, Russia) – PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences

A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

L.A. Gabbasova (Moscow, Russia) – MD, PhD

E.I. Galperin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

G. Danovich (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor

M.G. Itkin (Philadelphia, USA) – MD, professor

V.A. Porkhanov (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

L.M. Roshal (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

O.O. Rummo (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor, corresponding member of National Academy of Sciences of Belarus

G.T. Sukhikh (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia) – PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

N.A. Tomilina (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

A.M. Chernyavskiy (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor

V.P. Chehonin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

A.G. Tchuchalin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

E.V. Shliakhto (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences

P.K. Yablonsky (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is included in the list of leading peer-reviewed scientific publication editions, produced in the Russian Federation and is recommended for publication of primary results of dissertation research

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is indexed in Scopus and in the Emerging Science Citation Index of the Web of Science Core Collection

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for correspondence:

1, Shchukinskaya st., Moscow 123182, Russia
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Journal's web site: <http://journal.transpl.ru>
Scientific eLibrary: <http://elibrary.ru>

Подписной индекс в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» – англоязычная версия «Вестника трансплантологии и искусственных органов»

C.B. Готье

Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российской трансплантологического общества

C.B. Готье, С.М. Хомяков

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Трансплантация печени в Ростовской области: пятилетний опыт

V.L. Коробка, М.Ю. Кострыкин, Е.С. Пак, Р.О. Даблиз, О.В. Котов, А.М. Шаповалов

Сравнительный анализ протоколов индукции иммunoисупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор)

Ш.Р. Галеев, Р.Х. Галеев, М.И. Хасанова, С.В. Готье

Показатели моноцитарного звена иммунитета у пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата

С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев

Распространенность и факторы риска гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки: опыт одного центра

О.Н. Ветчинникова, М.Ю. Иванова

Электрокинетические, оксидантные и агрегационные свойства эритроцитов в послеоперационном периоде при трансплантации почки

А.В. Дерюгина, О.П. Абаева, С.В. Романов, М.В. Ведунова, Е.Н. Рябова, С.А. Васенин, Н.А. Титова

Возможности флуоресцентной визуализации в оценке реваскуляризации гетеротопически трансплантированного сегмента трахеи приматов

А.Л. Акопов, Г.В. Папаян, С.Д. Горбунков, С.В. Орлов, Д.Д. Карап-оглы, П.А. Капланян, Е.А. Губарева, Е.В. Күевда, Д.М. Кузнецова

Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными

О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, О.М. Цирульникова, И.В. Пашков, О.Е. Гичкун, Д.А. Великий, Е.Ф. Шигаев, Д.О. Оleshkevich, М.Т. Беков

CONTENTS

EDITORIAL

6 «Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs»:
english version
S.V. Gautier

8 Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019.
12th report from the Registry of the Russian Transplant Society
S.V. Gautier, S.M. Khomyakov

ORGAN TRANSPLANTATION

35 A five-year liver transplant experience in Rostov Oblast
V.L. Korobka, M.Yu. Kostrykin, E.S. Pak, R.O. Dablis, O.V. Kotov, A.M. Shapovalov

44 Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review)
Sh.R. Galeev, R.Kh. Galeev, M.I. Khasanova, S.V. Gautier

53 Indicators of monocyte-derived component of the immune system in patients with satisfactory renal graft function
S.V. Zybleva, S.L. Zyblev

63 Prevalence and risk factors of post-kidney transplant hyperparathyroidism: a single-center study
O.N. Vetchinnikova, M.Yu. Ivanova

72 Electrokinetic, oxidative and aggregation properties of red blood cells in the postoperative period following kidney transplantation
A.V. Deryugina, O.P. Abaeva, S.V. Romanov, M.V. Vedunova, E.N. Ryabova, S.A. Vasenin, N.A. Titova

80 Fluorescence imaging in evaluating the revascularization of heterotopically transplanted primate trachea segment
A.L. Akopov, G.V. Papayan, S.D. Gorbunkov, S.V. Orlov, D.D. Karal-Ogly, P.A. Kaplanyan, E.A. Gubareva, E.V. Kuevda, D.M. Kuznetsova

86 MicroRNA expression levels in lung recipients: correlations with clinical and laboratory data
O.P. Shevchenko, S.O. Sharapchenko, O.M. Tsirulnikova, I.V. Pashkov, O.E. Gichkun, D.A. Velikiy, E.F. Shigaev, D.O. Oleshkevich, M.T. Bekov

Оценка и мониторинг жизнеспособности и начальной функции пересаженной печени с помощью внутритканевого микродиализа
*А.И. Суцков, В.С. Рудаков, К.К. Губарев,
Д.С. Светлакова, А.И. Артемьев, С.Э. Восканян*

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Численный анализ влияния конфигурации канюли осевого насоса на образование зон стагнации и рециркуляции в левом желудочке сердца
М.С. Носов, Г.П. Иткин, В.М. Заико, В.А. Мальгичев

Первый опыт имплантации аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса дискового типа в остром эксперименте
*М.О. Жульков, А.М. Головин, Е.О. Головина,
А.С. Гренадеров, А.В. Фомичев, С.А. Альсов,
А.М. Чернявский*

Гидродинамическая эффективность бесшовного протеза клапана сердца
*К.Ю. Клышиников, Е.А. Овчаренко, Ю.А. Кудрявцева,
Л.С. Барбараши*

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Робот-ассистированная трансплантация почки.
Первый опыт
*С.В. Щекатуров, И.В. Семенякин, А.К. Зокеев,
Т.Б. Махмудов, Р.Р. Погосян*

Трансплантация почки с применением комплемент-блокирующей терапии у пациентки, страдающей атипичным гемолитико-уреомическим синдромом, ассоциированным с антителами к фактору H: успешное предотвращение рецидива основного заболевания
*Е.И. Прокопенко, С.А. Пасов, А.В. Ватазин,
А.Я. Цалман, Т.Е. Панкратенко, Г.А. Генералова*

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Клинические исследования препаратов клеточной терапии: опыт рассмотрения зарубежными регуляторными органами
Е.В. Мельникова, О.В. Меркулова, В.А. Меркулов

Локальный воспалительный ответ на использование шовного материала в хирургической практике: экспериментальные данные
*Т.Н. Акентьева, Д.К. Шишкова, А.Ю. Бураго,
Ю.А. Кудрявцева*

97 Assessment and monitoring of liver graft viability and initial function using interstitial microdialysis
*A.I. Sushkov, V.S. Rudakov, K.K. Gubarev,
D.S. Svetlakova, A.I. Artemiev, S.E. Voskanyan*

ARTIFICIAL ORGANS

107 Numerical analysis of the effect of the design of axial-flow pump cannula tip on stagnation and recirculation zones in the left ventricle
M.S. Nosov, G.P. Itkin, V.M. Zaiko, V.A. Malgichev

113 First experience in implantation of a mechanical circulatory support device based on a disk-type pump: an acute experiment
*M.O. Zhulkov, A.M. Golovin, E.O. Golovina,
A.S. Grenaderov, A.V. Fomichev, S.A. Alsov,
A.M. Chernyavsky*

117 Hydrodynamic performance of a novel suturelessprosthetic aortic valve
*K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, Yu.A. Kudryavtseva,
L.S. Barbarash*

CLINICAL CASES

125 Robot-assisted kidney transplantation.
First experience
*S.V. Shchekaturov, I.V. Semeniakin, A.K. Zokoev,
T.B. Makhmudov, R.R. Poghosyan*

132 Kidney transplantation using complement inhibitor in a patient suffering from atypical hemolytic-uremic syndrome associated with factor H antibodies: successful prevention of recurrence of the underlying disease
*E.I. Prokopenko, S.A. Pasov, A.V. Vatazin, A.Ya. Tsalmans,
T.E. Pankratenko, G.A. Generalova*

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

139 Clinical trials for cellular therapy products: conclusions reached by foreign regulatory bodies
E.V. Melnikova, O.V. Merkulova, V.A. Merkulov

151 Local inflammatory response to suture material in surgical practice: experimental data
*T.N. Akentyeva, D.K. Shishkova, A.Yu. Burago,
Yu.A. Kudryavtseva*

КОНСЕРВАЦИЯ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Применение пероксиреодоксина
для прекондиционирования трансплантата
сердца крысы
*Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, М.Г. Шарапов,
Н.С. Буненков, Н.П. Можейко,
Р.Г. Гончаров, Е.Е. Фесенко, В.И. Новоселов*

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Контроль концентрации тачролимуса в крови
О.Е. Гичкун

ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Рекомендации по совершенствованию
организации медицинской помощи
по профилю «трансплантация» в субъекте РФ
С.В. Готье, С.М. Хомяков

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

О подготовке научных медицинских кадров
в ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика
В.И. Шумакова» Минздрава России

ORGAN PRESERVATION

- 158 Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat
N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, M.G. Sharapov, N.S. Bunenkov, N.P. Mozheiko, R.G. Goncharov, E.E. Fesenko, V.I. Novoselov

LITERATURE REVIEWS

- 165 Monitoring tacrolimus whole blood concentrations
O.E. Gichkun

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN TRANSPLANTOLOGY

- 171 Guidelines on improving health care quality in transplantation services in the federal subjects of Russia
S.V. Gautier, S.M. Khomyakov

INFORMATION

- 179 Instructions to authors

- 183 On scientific and medical personnel training at V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

«RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS» – АНГЛОЯЗЫЧНАЯ ВЕРСИЯ «ВЕСТНИКА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

Прошедший 2019 год был отмечен двумя юбилейными датами для «Вестника трансплантиологии и искусственных органов»: 20-летием его издания и 25-летием основания В.И. Шумаковым первого в нашей стране профильного журнала по трансплантиологии «Трансплантиология и искусственные органы», который и был предшественником нашего «Вестника».

В 2019 году мы перешли к качественно новому этапу развития «Вестника...» – изданию полнотекстовых версий на английском языке, которые доступны на интернет-сайте <http://journal.transpl.ru>.

Проблема трансляции результатов научных исследований для международной аудитории не только не утрачивает, но приобретает все большую актуальность. Одним из путей ее решения является издание журнала на английском языке с публикацией наиболее перспективных исследований ученых из неанглоязычных стран.

Переходу к выпуску нашего журнала на двух языках – русском и английском – предшествовала многолетняя работа, направленная на обеспечение высокого качества научных публикаций, соответствия международным стандартам издания. Включение в существующие системы идентификации, индексации, цитирования началось с 2014 года, с получения так называемого цифрового идентификатора объекта (Digital Object Identifier) – DOI. Далее журнал был включен в интернет-каталог «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), индексирующий журналы и представляющий их в открытом доступе, что является актуальным для открытости результатов исследо-



«RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS»: ENGLISH VERSION

The year 2019 was marked by two jubilee events for the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs (Journal). First was the 20th anniversary of its publication and the second was the 25th anniversary of the foundation of Russia's first profile journal «Transplantology and Artificial Organs» dedicated to transplantology by Valery Shumakov. It was the predecessor of our Journal.

In our pursuit to position the Journal as a driving force in the global transplantation and artificial organ industry, the year 2019 saw us transitioning into a new game-changing phase – the Journal started publishing full-text versions of research papers in English, which are available at <http://journal.transpl.ru>.

The problem of communicating our research results to an international audience is becoming an ever-pressing challenge. One way to address this problem is to publish the journal papers in English, featuring the most promising research by non-English speaking scientists.

The transition to publishing our journal in two languages, Russian and English, was the result of many years of efforts focused on delivering high quality in scientific papers and ensuring compliance with international publication standards. Inclusion in existing identification, indexing, and citation systems began in 2014 when we obtained our Digital Object Identifier (DOI). The journal was further included in the Directory of Open Access Journals (DOAJ) that indexes and provides access to high quality, open access, peer-reviewed journals. This is crucial for accessibility of re-

дований в международном информационном пространстве. Работа по включению журнала в базу данных Scopus увенчалась успехом в 2016 году.

Среди журналов по направлению «трансплантация», индексируемых в *Web of Science*, «Вестник трансплантиологии и искусственных органов», несмотря на короткий срок пребывания в международной базе, уже занял место в третьем квартile.

Вскоре мы сможем проанализировать, как издание англоязычной версии отразится на рейтинге нашего «Вестника» в кругу близких по тематике профильных изданий, насколько журнал на английском языке укрепит статус «Вестника» как международного издания и в то же время насколько эффективно позволит представлять исследования неанглоязычных ученых в международном научном сообществе.

Нельзя не признаться, что осуществление такого качественно нового этапа, как переход к двуязычному изданию, требует от всех участников процесса больших усилий и накладывает на нас дополнительную ответственность.

Мы надеемся, что этот проект окажется полезным и будет поддержан коллегами – авторами и читателями.

С уважением
академик РАН С.В. Готье



search results in the global information space. Measures taken to get the journal indexed in Scopus paid off in 2016.

Among transplantation-related journals indexed in *Web of Science*, our Journal, despite the short period it had stayed in the international database, has already taken a place in the third quartile.

Soon we will be able to analyze how our English publications will reflect on our Journal's rating among other similar specialized publications. We will also see how much the English version of the journal will boost the Journal's status as an international publication, and at the same time, how efficiently possible it would be in presenting the works of non-English-speaking scientists to the international scientific community.

We cannot but admit that moving on to such a new groundbreaking phase – transition to bilingual publication – requires a great deal of effort and commitment from all stakeholders.

We hope that this project will prove useful and be supported by fellow authors and readers.

Sincerely
Academician of the RAS S.V. Gautier

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ

XII СООБЩЕНИЕ РЕГИСТРА

Российского трансплантиологического общества

C.B. Готье^{1, 2}, C.M. Хомяков¹

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

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

Цель. Провести мониторинг состояния и тенденций в развитии донорства и трансплантации органов в РФ по данным 2019 г. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование руководителей центров трансплантации. Выполнен сравнительный анализ полученных данных в динамике лет, между отдельными субъектами РФ, между центрами трансплантации. **Результаты.** По данным регистра в 2019 г. в РФ функционировали 46 центров трансплантации почки, 31 – печени и 17 – сердца. Лист ожидания трансплантации почки в 2019 г. включал 6878 потенциальных реципиентов, что составляет примерно 13,7% от общего числа 50 000 пациентов, получающих диализ. Уровень донорской активности в 2019 г. составил 5,0 на 1 млн населения, при этом доля мультиорганных изъятий составила 71,6%, среднее число органов, полученных от одного эффективного донора – 2,9. В 2019 г. уровень трансплантации почки составил 10,0 на 1 млн населения, показатель трансплантации печени – 4,0 на 1 млн населения; показатель трансплантации сердца – 2,3 на 1 млн населения. В 2019 году число трансплантаций в РФ увеличилось на 10,7% по сравнению с 2018 годом. На территории Москвы и Московской области функционирует 13 центров трансплантации и выполняется половина от всех трансплантаций почки и 70% от всех трансплантаций печени и сердца. Число пациентов с трансплантированными органами в РФ превышает 16 000. **Заключение.** В РФ продолжается тенденция увеличения числа трансплантаций органов на 10–15% в год, а также повышение эффективности донорских и трансплантационных программ. При этом потребность населения превышает фактические объемы трансплантаций органов в РФ. Особенности развития донорства и трансплантации органов в РФ в 2019 году были связаны со структурой и географией центров трансплантации, с ведением листов ожидания, с источниками и объемами финансирования донорства и трансплантаций органов, с администрированием донорских и трансплантационных программ. Трансплантационный регистр планируется развивать с учетом новых задач по мониторингу и анализу.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, центр трансплантации, лист ожидания, регистр.

Для корреспонденции: Хомяков Сергей Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 150-89-55. E-mail: profkom_transpl@mail.ru

Corresponding author: Sergey Khomyakov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (903) 150-89-55. E-mail: profkom_transpl@mail.ru

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2019

12TH REPORT FROM THE REGISTRY OF THE RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY

S.V. Gautier^{1, 2}, S.M. Khomyakov¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to monitor current trends and developments in organ donation and transplantation in the Russian Federation based on the 2019 data. **Materials and methods.** Heads of organ transplant centers were surveyed. Data obtained over years from federal subjects of the Russian Federation and from organ transplant centers in the country were analyzed and compared. **Results.** Based on data retrieved from the 2019 Registry, only 46 kidney, 31 liver and 17 heart transplant centers were functioning in Russia. In 2019, there were 6,878 potential recipients in the kidney transplant waitlist. This represents 13.7% of the 50,000 dialysis patients in the country. Donation activity in 2019 reached 5.0 per million population; multi-organ procurement rate was 71.6%; 2.9 organs on average were procured from one effective donor. In 2019, there were 10.0 kidney transplants per million population, 4.0 liver transplants per million population and 2.3 heart transplants per million people. Same year, the number of transplant surgeries performed in Russia rose 10.7% from the previous year. Moscow and Moscow Oblast alone have 13 functioning organ transplantation centers. They account for half of all kidney transplant surgeries and 70% of all liver and heart transplants performed in the country. Organ recipients in the Russian Federation have exceeded 16,000 in number. **Conclusion.** Organ transplantations in Russia keep on increasing – 10–15% per year. Donor and transplant programs are also becoming more effective and efficient. However, the demand for organ transplants far exceeds the current supply of available organs in the Russian Federation. Peculiarities of the development of organ donation and organ transplantation in Russia in 2019 were associated with some factors, such as structure and geographical location of transplant centers, waitlisting of patients, funding sources and amount, and management of donor and transplant programs. The national transplantation registry will be developed taking into account new monitoring and analysis challenges.

Keywords: *organ donation, kidney, liver, heart, lung, pancreas transplantation, transplant center, waitlist, registry.*

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2019 гг. [1–10].

Данные регистра предоставляются в следующие международные регистры: International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT); Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry; Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries.

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов и тканей человека, доноров и реципиентов, действующей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

Ежегодные сообщения регистра – это не только статистические данные за отчетный период, но и их системный анализ с оценкой существующего положения дел в трансплантологии, проблем, тенденций и перспектив дальнейшего развития данной отрасли здравоохранения.

С 2019 г. регистр также оказался востребован для осуществления мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

Сбор данных для регистра осуществляется путем анкетирования ответственных лиц всех центров трансплантации в Российской Федерации. Сравнительный анализ полученных данных проводится в динамике лет, между отдельными регионами, центрами трансплантации и с данными международных регистров.

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные, а также Министерству здравоохранения

Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЛИСТЫ ОЖИДАНИЯ

На 31 декабря 2019 года в РФ функционировали 58 центров трансплантации органов (в 2018 г. – 60), из которых трансплантация почки осуществлялась в 46, трансплантация печени – в 31, трансплантация сердца – в 17, трансплантация поджелудочной железы – в 2, трансплантация легких – в 3.

Из 58 функционирующих центров трансплантации: 21 – учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 учреждений Федерального медико-биологического агентства; 1 учреждение Министерства

обороны Российской Федерации; 37 – учреждения субъектов РФ.

Вклад центров трансплантации с учетом их ведомственной принадлежности в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ в 2019 году представлен на рис. 1.

Основной вклад в программы трансплантации в РФ вносят медицинские организации субъектов РФ и национальные медицинские исследовательские центры Минздрава России.

62,7% от общего числа трансплантаций почки, 53,1% трансплантаций печени, 18,5% трансплантаций сердца в России выполняются медицинскими организациями субъектов РФ.

21,7% от общего числа трансплантаций почки, 29,1% трансплантаций печени, 76,1% трансплантаций сердца в России выполняются национальными медицинскими исследовательскими центрами Минздрава России.

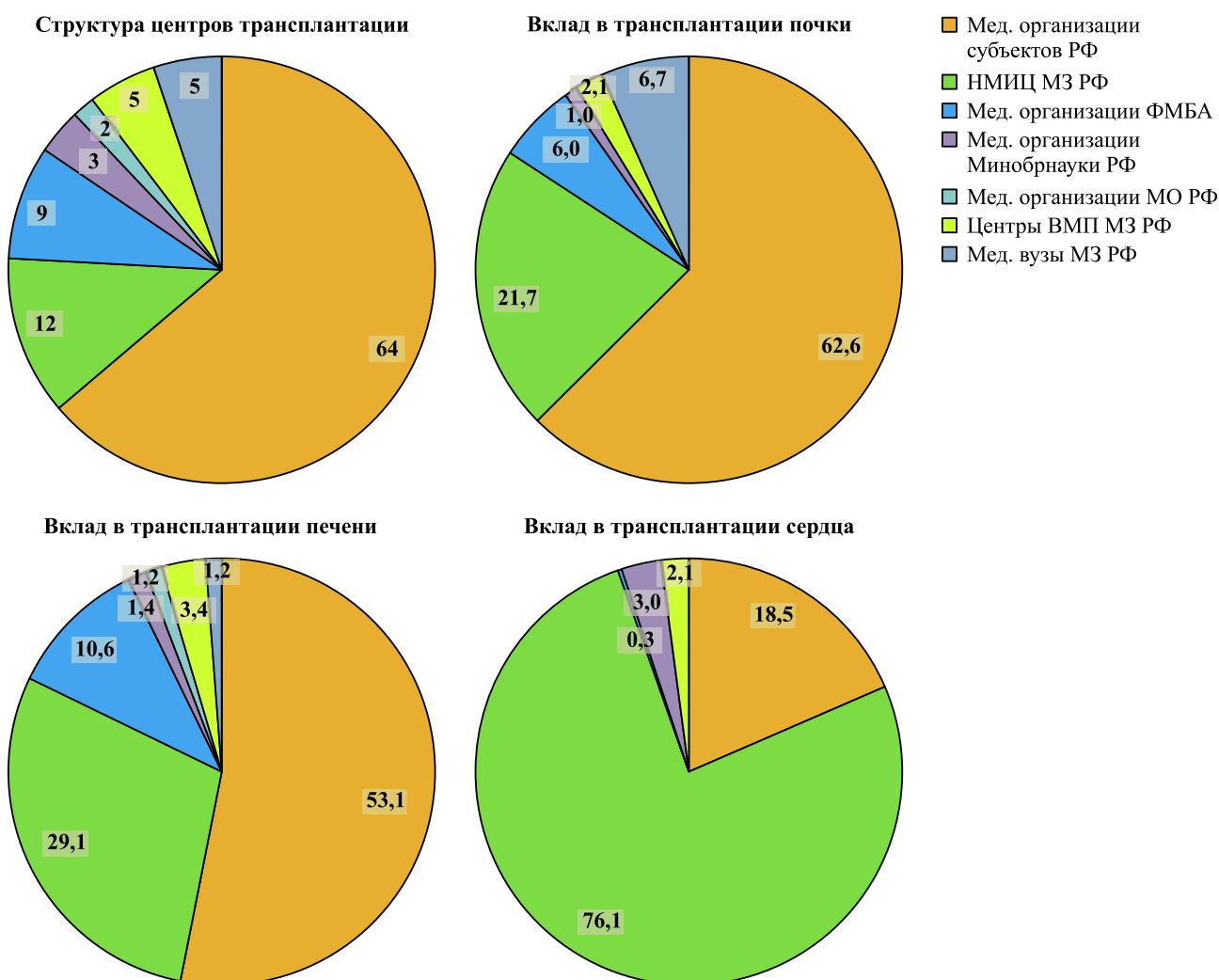


Рис. 1. Вклад центров трансплантации с учетом их ведомственной принадлежности в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ в 2019 году, %

Fig. 1. Contribution of the centers of organ transplantation taking into account their departmental accessory to kidney, liver and heart transplantation programs in the Russian Federation in 2019, %

15,7% от общего числа трансплантаций почки, 17,8% трансплантаций печени, 5,4% трансплантаций сердца в России приходится на остальные центры трансплантации.

Действующие в РФ центры трансплантации (58) расположены в 32 субъектах РФ с общим населением 99,5 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 13 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 7 центров (рис. 2).

53 субъекта РФ с населением 47,3 млн человек не имеют на своей территории работающих центров трансплантации, несмотря на существующую потребность в трансплантации органов (это прежде всего пациенты, получающие заместительную почечную терапию) и неиспользуемый ресурс донорских органов [11].

Трансплантиционная активность центров в субъектах РФ существенно различается, значительная часть населения страны по-прежнему проживает в регионах с низкой доступностью медицинской помощи по трансплантации органов (рис. 3).

По мере расширения географии трансплантиционных программ в России вектор управлеченческих решений в целях повышения доступности и качества трансплантиологической помощи для населения будет смещаться от экстенсивного тиражирования таких программ в субъекты РФ к повышению эффективности уже существующих программ. При этом потенциал для экстенсивного тиражирования трансплантиционных программ в субъекты РФ также еще не исчерпан.

В табл. 1 представлены данные о числе потенциальных реципиентов в листах ожидания в центрах трансплантации.

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2019 г. в РФ состояло 6878 потенциальных реципиентов, то есть 13,7% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (приблизительно 50 000). Из них 2053 были включены в лист ожидания в 2019 г. впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состояли 2335 потенциальных реципиентов (33,9% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2019 г. составил 0,9% (62 пациента).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2019 г. состояло 2060 потенциальных реципиентов, из них 889 были включены в лист ожидания впервые в 2019 году. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 665 потенциальных реципиентов (32,3% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2019 г. составил 8,2% (170 пациентов).

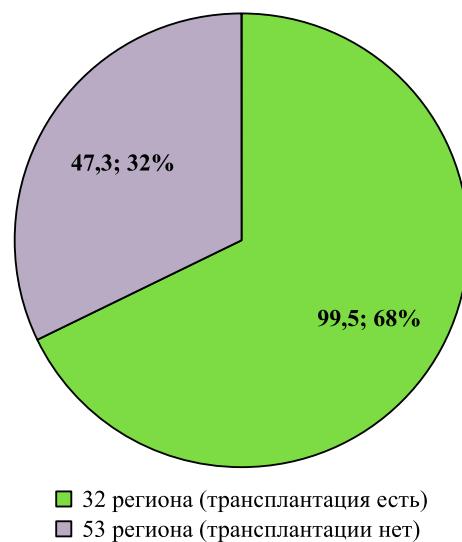


Рис. 2. География центров трансплантации органов в РФ в 2019 году

Fig. 2. Geography of the centers of organ transplantation in the Russian Federation in 2019

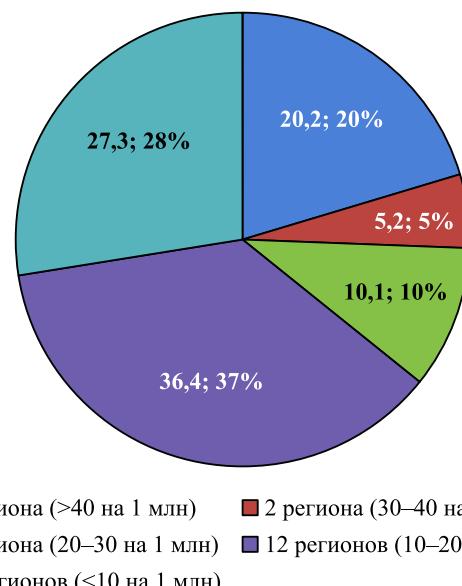


Рис. 3. Численность населения РФ, проживающего в регионах с разной доступностью медицинской помощи по трансплантации органов

Fig. 3. The population of the Russian Federation living in regions with different availability of medical care for organ transplantation

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2019 г. состояло 789 потенциальных реципиентов, из них 303 были включены в лист ожидания впервые в 2019 году. В Москве в листе ожидания трансплантации сердца состояло 317 потенциальных реципиентов (40,2% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца в России составил 6,7% (53 пациента).

Таблица 1

Листы ожидания трансплантации органов в субъектах РФ в 2019 году

Waiting lists for organ transplantation in the regions of the Russian Federation in 2019

ЦФО		ЮФО		СЗФО		СФО		УФО		ПФО		ЮФО		Печени	
Федеральный округ, регион, численность населения в 2019 г. (млн чел.) ^{)*}															
Вид трансплантации															
Печени		Молодежка и Молодежка органов дыхания		Береговая и береговая органов дыхания		Бодяк и бодяк органов дыхания		Тимпика и тимпика органов дыхания		Борборика и борборика органов дыхания		Почека и почека органов дыхания		Кардиопеченье и кардиопеченье органов дыхания	
146,8		12,6		1,5		2,3		1,1		1,5		5,6		2,5	
1		2		3		4		5		6		7		8	
146,8		12,6		1,5		2,3		1,1		1,5		5,6		2,5	
2053		806		8		12		29		13		75		25	
включенных в ЛО впервые															
в течение 2019 г.															
6878		2335		54		111		46		13		393		133	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
5339		1584		42		95		32		10		356		110	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.															
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.		62		15		4		2		3		1		1	
Число центров трансплантации		46		12		1		1		1		1		1	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															
31		6		1		0		2		0		1		1	
Число центров трансплантации															
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые		889		457		2		0		31		0		74	
в течение 2019 г.															
2060		665		69		0		31		0		157		2	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.															
в течение 2019 г.															

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	1288	238	66	0	5	0	46	0	116	0	201	0	35	59	1	4	42	25	97	0	3	27	2	0	179	41	85	0	0	16	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	170	51	0	0	4	0	15	0	24	0	11	0	4	5	5	0	0	5	15	0	0	1	8	0	5	8	6	0	0	3	
СЕРДЦЕ																															
Число центров трансплантации	17	4	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	303	133	4	0	0	0	43	0	9	0	34	0	19	16	0	0	7	9	14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	789	317	14	0	0	0	101	0	25	0	70	0	49	67	0	0	9	35	50	0	0	10	0	0	0	0	16	26	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	405	80	12	0	0	0	88	0	17	0	38	0	25	46	0	0	7	18	34	0	0	8	0	0	0	0	11	21	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	53	10	1	0	0	0	2	0	2	0	7	0	9	11	0	0	0	3	5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА																															
Число центров трансплантации	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	14	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	100	97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЛЕГКИЕ																															
Число центров трансплантации	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	46	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	80	79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	48	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls.

Таблица 2

Показатели, связанные с листом ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2019 г.

The indicators connected with the waiting list of organ transplantation in the Russian Federation during the period from 2012 to 2019

Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число пациентов в листе ожидания трансплантации почки	3276	4172	4636	4167	4818	5401	6219	6878
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	4,4	5,6	5,5	5,5	5,7	5,5	4,6	4,7
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	2,5	3,0	1,2	2,0	1,6	1,4	0,9	0,9
Число пациентов в листе ожидания трансплантации печени	488	765	949	1062	1260	1535	1830	2060
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,5	5,0	5,4	5,5	5,5	5,0	3,6	3,5
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	11,9	8,8	9,3	10,8	6,7	9,2	8,4	8,2
Число пациентов в листе ожидания трансплантации сердца	399	402	428	434	497	692	823	789
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,0	2,5	2,6	2,4	2,3	2,7	2,9	2,3
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	7,7	12,4	10,5	9,2	7,4	6,1	5,8	6,7

Динамика показателей, связанных с листами ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2019 г. представлена в табл. 2.

В период 2012–2019 гг. в РФ наблюдается увеличение числа пациентов в листах ожидания трансплантации почки почти в 2 раза, печени – в 4,2 раза и сердца – в 2 раза, при этом средние сроки ожидания трансплантации органов практически не изменились. Смертность в листах ожидания трансплантации органов, наоборот, снизилась на 64,0% для почки, на 31,1% для печени, на 13,0% для сердца.

На основе данных о числе пациентов в листах ожидания трансплантации почки и о транспланационной активности медицинских организаций в 2019 году был выполнен расчет сроков ожидания трансплантации почки в регионах РФ (рис. 4).

Длительные сроки ожидания трансплантации почки, как правило, указывают на низкую активность донорской и транспланационной программ в регионе и(или) на недостаточную работу с листом ожидания. Негативные последствия от избыточного листа ожидания вполне прогнозируемы – это увеличение доли пациентов (реципиентов) с сопутствующими заболеваниями и осложнениями заместительной почечной терапии, с дополнительными рисками при их лечении методом трансплантации почки, удорожании стоимости такого лечения. Кроме того, это существенные финансовые затраты на длительное медицинское и лекарственное сопровождение пациентов в листе ожидания.

Отсутствие достаточного числа пациентов в листе ожидания мешает оптимальному иммунологическому подбору пары «донор–реципиент», создает риски неиспользования пригодного для трансплантации органа по причине отсутствия реципиента, а также не позволяет обосновать и спланировать потребность в медицинской помощи по трансплантации почки.

В 2019 году в России было выполнено 2427 пересадок органов, или 16,5 на 1 млн населения, из них 227 – детям (в 2018 г. – 2193, или 14,9 на 1 млн населения), табл. 3 и 4.

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи в 2019 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2119 (87,3%) трансплантаций органов (в 2018 г. – 1732, или 79,0%), рис. 5.

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 2,7 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 29,0%.

В 2019 году в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» участвовали 56 (96,5%) из 58 центров трансплантации.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2019 году составили:

- для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и поджелудочной железы, тонкой кишки, легких – 923,200 тыс. руб.;
 - для трансплантации сердца, печени – 1171,200 тыс. руб.;
 - для трансплантации комплекса «сердце–легкие» – 1673,420 тыс. руб.
- (Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506).

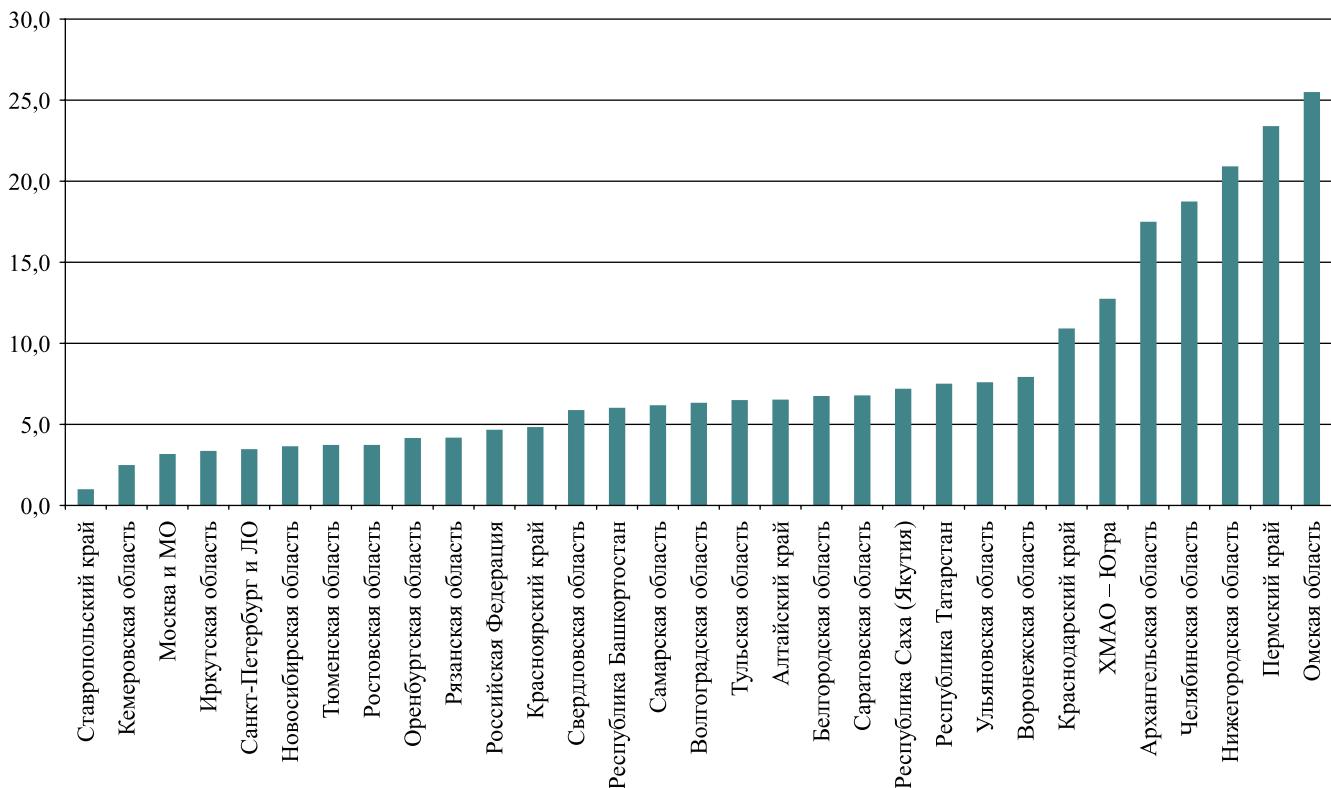


Рис. 4. Расчетный срок ожидания трансплантации почки в регионах РФ в 2019 году, лет

Fig. 4. Estimated waiting period for kidney transplantation in the regions of the Russian Federation in 2019, years

Таблица 3

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2019 году**Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019**

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	1062	7,2
Посмертные доноры	732	5,0
Живые (родственные) доноры	330	2,2
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов, из них несовершеннолетним	2427 227	16,5 1,5
Почка, в т. ч. трупная от живого донора из них несовершеннолетним	1473 1290 183 101	10,0 8,8 1,2 0,7
Печень, в т. ч. трупная от живого донора из них несовершеннолетним	584 437 147 113	4,0 3,0 1,0 0,8
Сердце из них несовершеннолетним	335 11	2,3 0,1
Поджелудочная железа	10	0,1
Легкие из них несовершеннолетним	23 2	0,2 0,0

* – Численность населения РФ в 2019 г. – 146,8 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls).

* – The total population in Russia was estimated at 146.8 million people in 2019 (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls).

Таблица 4

Трансплантационная активность центров РФ в 2019 году
Transplantation activity in the Russian Federation in 2019

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почки всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	646	240	172	68	170	85	85	212	6	16	2	0
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	53	53	39	14	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	31	31	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	23	15	7	8	8	0	8	0	0	0	0	0
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	59	14	11	3	45	15	30	0	0	0	0	0
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО	23	23	2	21	0	0	0	0	0	0	0	0
9	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	75	50	50	0	25	25	0	0	0	0	0	0
10	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	354	230	229	1	103	103	0	12	3	6	0	0
11	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского», Москва, ЦФО	74	49	47	2	25	17	8	0	0	0	0	0
13	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Московская область, ЦФО	26	25	18	7	0	0	0	1	0	0	0	0

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
14	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	12	8	8	0	3	3	0	1	0	0	0	0
15	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	14	14	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО	13	11	11	0	2	2	0	0	0	0	0	0
18	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	8	6	6	0	2	2	0	0	0	0	0	0
19	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	58	36	32	4	11	11	0	11	0	0	0	0
20	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
21	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	21	21	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0
22	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	57	34	34	0	17	16	1	6	0	0	0	0
23	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	20	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	0
24	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	25	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0	0
25	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	51	46	36	10	4	4	0	0	0	1	0	0
26	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	46	41	41	0	4	4	0	0	1	0	0	0
27	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	18	18	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	7	0	0	0	7	7	0	0	0	0	0	0
29	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	11	10	4	6	1	1	0	0	0	0	0	0
32	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	15	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0
33	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	80	40	36	4	40	29	11	0	0	0	0	0
34	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
35	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	73	73	73	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	11	0	0	0	11	11	0	0	0	0	0	0
37	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	36	22	22	0	14	14	0	0	0	0	0	0
38	ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск, СФО	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
39	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Алтайский край (Барнаул), СФО	21	17	16	1	2	2	0	2	0	0	0	0
41	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	7	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0
42	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	29	25	24	1	4	4	0	0	0	0	0	0
43	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, СФО	30	12	12	0	11	10	1	7	0	0	0	0
44	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	69	43	41	2	15	15	0	11	0	0	0	0
45	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	10	8	8	0	1	1	0	1	0	0	0	0
46	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	26	26	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	16	12	10	2	4	4	0	0	0	0	0	0
48	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	47	44	44	0	3	3	0	0	0	0	0	0
49	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
50	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	11	11	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	36	24	22	2	12	9	3	0	0	0	0	0
52	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	52	39	30	9	13	13	0	0	0	0	0	0
53	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
54	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	44	40	40	0	4	4	0	0	0	0	0	0
55	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	7	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0
56	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	5	5	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
57	ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», Ульяновск, ПФО	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	25	25	21	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего за 2019 год		2427	1473	1290	183	584	437	147	335	10	23	2	0

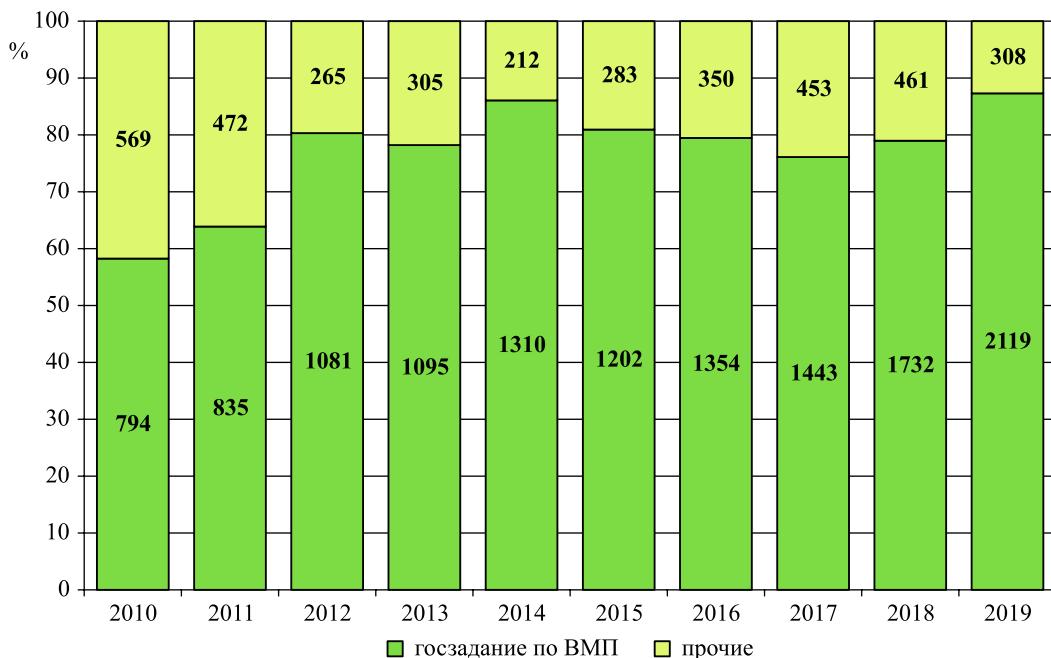


Рис. 5. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2019 г.

Fig. 5. Financing of transplantation in the Russian Federation in 2010–2019

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

В 2019 году донорские программы осуществлялись в 31 (из 85) субъекте РФ с населением 96,9 млн человек. В Пермском крае выполнялись только трансплантации почки от живого родственного донора.

Число эффективных посмертных доноров в 2019 г. составило 732, или 5,0 на 1 млн населения, это на 93 донора больше, чем в 2018 г. (639), табл. 5.

На долю Москвы и Московской области в 2019 г. приходится 43,4% (318) эффективных доноров (в 2018 г. – 44,7%, 286).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (96,9 млн), составила 7,5 на 1 млн населения.

Наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Москве (22,0), Кемеровской области (14,8), Рязанской области (11,8), Санкт-Петербурге (9,8), Тюменской области (8,7), Новосибирской области (8,2), Самарской области (7,8), Иркутской области (6,7). Низкий уровень донорской активности в 2019 г. показали Омская область (1,1; спад), Челябинская область (1,1; спад) Ставропольский край (1,1; начало программы), Тульская область (1,3; начало программы), табл. 6.

В 2019 г. донорские программы регионов показывали разнонаправленную динамику (табл. 7).

В 17 регионах число эффективных доноров в 2019 г. увеличилось, суммарно на 146 доноров. Существенный рост донорской активности наблюдался в Москве (+59), Санкт-Петербурге (+19), Рязанской

области (+11), Республике Татарстан (+11), Кемеровской области (+10), Иркутской области (+9).

В 5 регионах число эффективных доноров в 2019 г. снизилось, суммарно на 48. Существенное снижение донорской активности наблюдалось в Московской области (-27), Красноярском крае, включая программу ФМБА (-11), и Ленинградской области (-8).

В 2019 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 692 (в 2018 г. – 601), их доля в общем пуле эффективных доноров составила 94,5% (в 2018 г. – 94,0%), рис. 6.

В 25 субъектах РФ донорские программы работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (в 2018 г. – 24 донорская программа). При этом в стране отсутствуют донорские программы, не использующие протокол диагностики смерти человека на основании диагноза «смерть мозга».

Низкая доля доноров со смертью мозга в донорской программе Кемеровской области – 47,5% (в 2018 г. – 36,7%) не соответствует современному уровню развития технологий и не обеспечивает эффективного использования донорского ресурса, в связи с чем нуждается в значительной коррекции путем целенаправленного внедрения и контроля выполнения протокола диагностики смерти мозга.

В 2019 году всего было выполнено 524 мультиорганых изъятия, что больше, чем в 2017 г. (425); доля мультиорганых изъятий при этом составила 71,6% (2018 г. – 66,5%).

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганых доноров составил

Таблица 5

Показатели, связанные с донорской активностью в регионах РФ в 2019 г.
The indicators connected with the organ donation activity in the regions of the Russian Federation in 2019.

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства, регион	B. т. 4. myatnoprashie donorov Бесро 3arotobrjeho opbrab Ko3fifinieht koinyecbro oprabob / rojneccbro / rojnopeb Tlpouhet 3arotobrjehhix noher											
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»)	12,6	17	277	22,0	273	98,6	229	82,7	893	507	3,2	91,5
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского», Москва	7,5	33	41	5,5	39	95,1	34	82,9	140	72	3,4	87,8
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	1,5	1	4	2,7	4	100,0	4	100,0	12	8	3,0	100,0
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	10	8	3,5	8	100,0	2	25,0	18	14	2,3	87,5
5	Тульская область	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула	1,5	1	2	1,3	2	100,0	2	100,0	5	4	2,5	100,0
6	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань	1,1	1	13	11,8	13	100,0	11	84,6	39	24	3,0	92,3
7	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,6	2	23	4,1	23	100,0	11	47,8	54	30	2,3	65,2
8	Волгоградская область,	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	2,5	11	10	4,0	10	100,0	0	0,0	20	20	2,0	100,0
9	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	4,2	1	21	5,0	21	100,0	20	95,2	65	40	3,1	95,2
10	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь	2,8	1	3	1,1	3	100,0	3	100,0	9	6	3,0	100,0
11	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,4	14	53	9,8	47	88,7	40	75,5	143	86	2,7	81,1
12	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,8	1	7	3,9	7	100,0	3	42,9	16	12	2,3	85,7

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
13 Архангельская область,	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск	1,1	1	5	4,5	5	100,0	4	80,0	12	8	2,4	80,0	
14 Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	10	23	8,2	23	100,0	22	95,7	65	38	2,8	82,6	
15 Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,7	15	40	14,8	19	47,5	16	40,0	100	70	2,5	87,5	
16 Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	16	6,7	16	100,0	14	87,5	36	22	2,3	68,8	
17 Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А. Н.», Омск	1,9	2	2	1,1	2	100,0	2	100,0	6	4	3,0	100,0	
18 Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул	2,3	1	8	3,5	8	100,0	8	100,0	26	16	3,3	100,0	
19 Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	12	13	4,5	13	100,0	11	84,6	33	17	2,5	65,4	
20 Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	8	24	5,6	24	100,0	20	83,3	69	43	2,9	89,6	
21 Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	1	4	1,1	4	100,0	2	50,0	11	8	2,8	100,0	
22 Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень	1,5	1	13	8,7	13	100,0	5	38,5	31	26	2,4	100,0	
23 Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск	1,7	8	5	2,9	5	100,0	4	80,0	14	10	2,8	100,0	
24 Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	3,2	5	25	7,8	19	76,0	5	20,0	52	46	2,1	92,0	
25 Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,4	1	10	4,2	10	100,0	1	10,0	21	20	2,1	100,0	
26 Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,2	9	12	3,8	12	100,0	12	100,0	32	22	2,7	91,7	
27 Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	2	15	3,8	15	100,0	13	86,7	47	30	3,1	100,0	
28 Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	4,1	12	24	5,9	24	100,0	7	29,2	51	40	2,1	83,3	
29 Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2,0	2	11	5,5	11	100,0	7	63,6	28	21	2,5	95,5	
30 Республика Саха (Якутия)	ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	1,0	1	3	3,0	3	100,0	1	33,3	5	4	1,7	66,7	
31 Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	–	28	1	–	1	100,0	1	100,0	4	2	4,0	100,0	
32 Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск	–	5	16	–	15	93,8	10	62,5	42	24	2,6	75,0	
	Всего	146,8	218	732	5,0	692	94,5	524	71,6	2099	1294	2,9	88,4	

Таблица 6

Рейтинг регионов по донорской активности в 2019 году

Rating of regions donor activity in 2019

Субъект РФ (регион)	Население в 2019 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг	
		2019 г.	2018 г.	2019 г.	2018 г.
Москва	12,6	22,0	17,3	1	1
Кемеровская область	2,7	14,8	11,1	2	2
Рязанская область	1,1	11,8	1,8	3	25
Санкт-Петербург	5,4	9,8	6,3	4	7
Тюменская область	1,5	8,7	8,7	5	4
Новосибирская область	2,8	8,2	6,1	6	8
Самарская область	3,2	7,8	7,2	7	6
Иркутская область	2,4	6,7	2,9	8	22
Республика Башкортостан	4,1	5,9	4,9	9	11
Свердловская область	4,3	5,6	5,6	10	9
Оренбургская область	2,0	5,5	4,0	11	14
Московская область	7,5	5,5	9,1	12	3
Ростовская область	4,2	5,0	4,5	13	12
Архангельская область	1,1	4,5	4,5	14	13
Красноярский край*	2,9	4,5	5,5	15	10
Саратовская область	2,4	4,2	3,3	16	21
Краснодарский край	5,6	4,1	3,6	17	18
Волгоградская область	2,5	4,0	3,6	18	17
Ленинградская область	1,8	3,9	8,3	19	5
Республика Татарстан	3,9	3,8	1,0	20	28
Нижегородская область	3,2	3,8	3,8	21	16
Воронежская область	2,3	3,5	3,5	22	20
Алтайский край	2,3	3,5	3,5	23	19
Республика Саха (Якутия)	1,0	3,0	4,0	24	15
ХМАО – Югра	1,7	2,9	2,4	25	24
Белгородская область	1,5	2,7	2,7	26	23
Тульская область	1,5	1,3	–	27	–
Челябинская область	3,5	1,1	1,1	28	27
Ставропольский край	2,8	1,1	0,7	29	29
Омская область	1,9	1,1	1,6	30	26
Россия (85 субъектов РФ)	146,8	5,0	4,3	–	–

Примечание. * – без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

Note. * – excluding the donor program FSRCC under FMBA, Krasnoyarsk.

263, или 50,2% от общего числа мультиорганных доноров в стране (в 2018 г. – 239 и 56,2%).

18 донорских программ были реализованы с высокой долей мультиорганных изъятий (более 70%), причем 6 из них – с результатом 100%.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, осталось на уровне 2018 года и составило 2,9. Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстракраниальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: Московская область (3,4), Алтайский край (3,3), Москва (3,2), Ростовская область (3,1), Республика Татарстан (3,1).

Низкий показатель (1,7) зафиксирован в Республике Саха (Якутия) и в Волгоградской области (2,0).

В 2019 г. показатель заготовки и использования донорских почек составил 88,4% (в 2018 г. – 91,9%). В 17 регионах этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в 9 регионах между 80–90% и в 4 программах составил менее 80% (Краснодарский край – 65,2%; Иркутская область – 68,8%; Красноярский край – 65,4%; Республика Саха (Якутия) – 66,7%).

В 2019 году число изъятий органов от живых родственных доноров составило 330, или 31,1% от общего числа изъятий 1062 (в 2018 г. – 364, или 36,3% от 1003).

Таблица 7

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2019 гг.
Deceased organ donors (effective donors) in 2006–2019

№ пп.	Регион	Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2019 гг.														
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5
3	Белгородская область	2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0
5	Тульская область															2
6	Рязанская область															+2
7	Краснодарский край															2
8	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2
9	Ростовская область															1
10	Ставропольский край															1
11	Санкт- Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9
12	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0
13	Архангельская область															5

Окончание табл. 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29				
14	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+5	17	+3	23	+6				
15	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	40	+10				
16	Иркутская область		4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9						
17	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	2	-1				
18	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	8	0				
19	Красноярский край																	3	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.	13	-3			
20	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	24	0				
21	Челябинская область																	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	-4	4	0	
22	Тюменская область																								4	+4	13	+9	13	0		
23	ХМАО – Югра																								3	+3	4	+1	5	+1		
24	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	25	+2				
25	Саратовская область																	4	+4	7	+3	7	0	7	0	8	+1	10	+2			
26	Нижегородская область					7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1	12	+2	12	0					
27	Республика Татарстан	3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11					
28	Республика Башкортостан																			3	+3	8	+5	9	+1	8	-1	11	+3			
29	Оренбургская область																						2	+2	4	+2	4	0	3	-1		
30	Республика Саха (Якутия)																								24	прим.	16	-8				
31	ФМБА, Москва																	6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	1	-4	
32	ФМБА, Красноярск																															
ИТОГО в РФ		225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	499	+53	564	+65	638	+74	732	+94				

Примечание. Донорская активность ФСКНЦ ФМБА, Красноярск, представлена в виде отдельной программы.

Note. Donor activity of FSRCC under FMBA, Krasnoyarsk, is presented as a separate program.

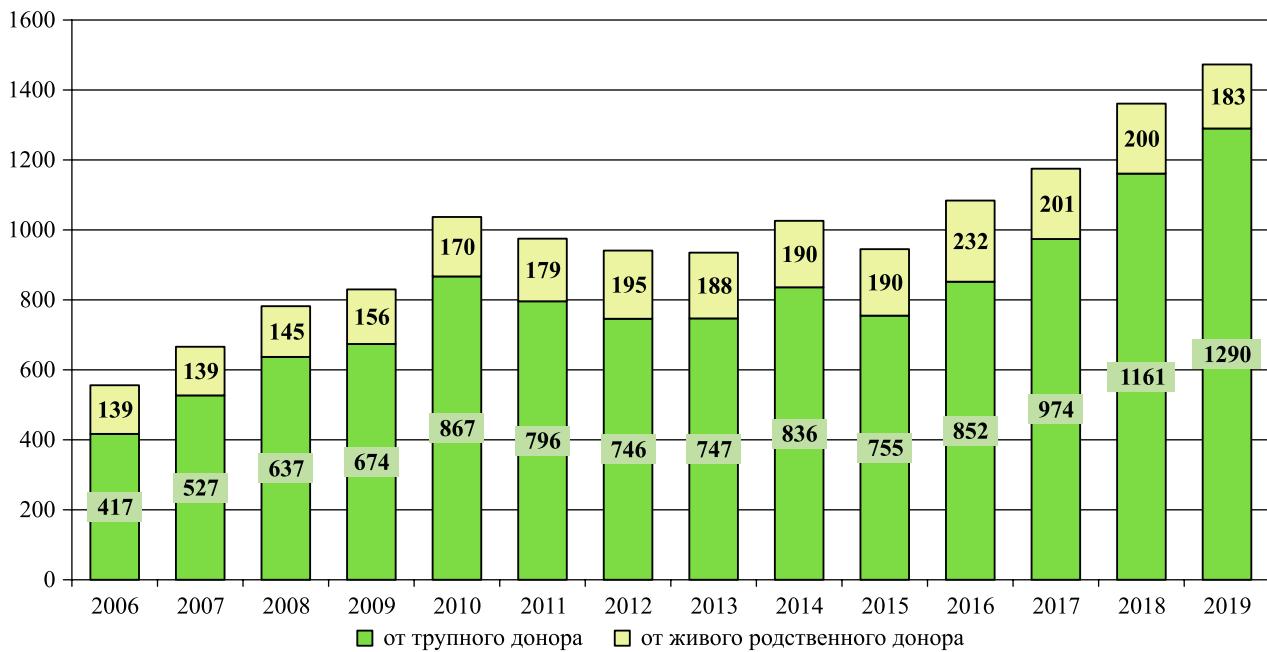


Рис. 6. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2019 гг.

Fig. 6. Structure of effective donors in the Russian Federation in 2006–2019

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2019 году всего было выполнено 1473 трансплантации почки (10,0 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы (рис. 7).

Трансплантации почки выполнялись в 46 центрах.

Число трансплантаций трупной почки в 2019 г. составило 1290, что на 129 (+11,1%) трансплантаций больше, чем в 2018 г. – 1161. Число трансплантаций

почки от живого родственного донора составило 183 (2018 г. – 200).

В табл. 8 и на рис. 8 представлены центры трансплантации почки, в которых было сделано наибольшее число пересадок почки по итогам 2019 года.

Активность центров трансплантации почки в 2019 г. широко варьировала, 5 центров выполнили более 50 операций каждый, от 30 до 50 операций за год выполнили 11 центров, еще 11 центров выпол-

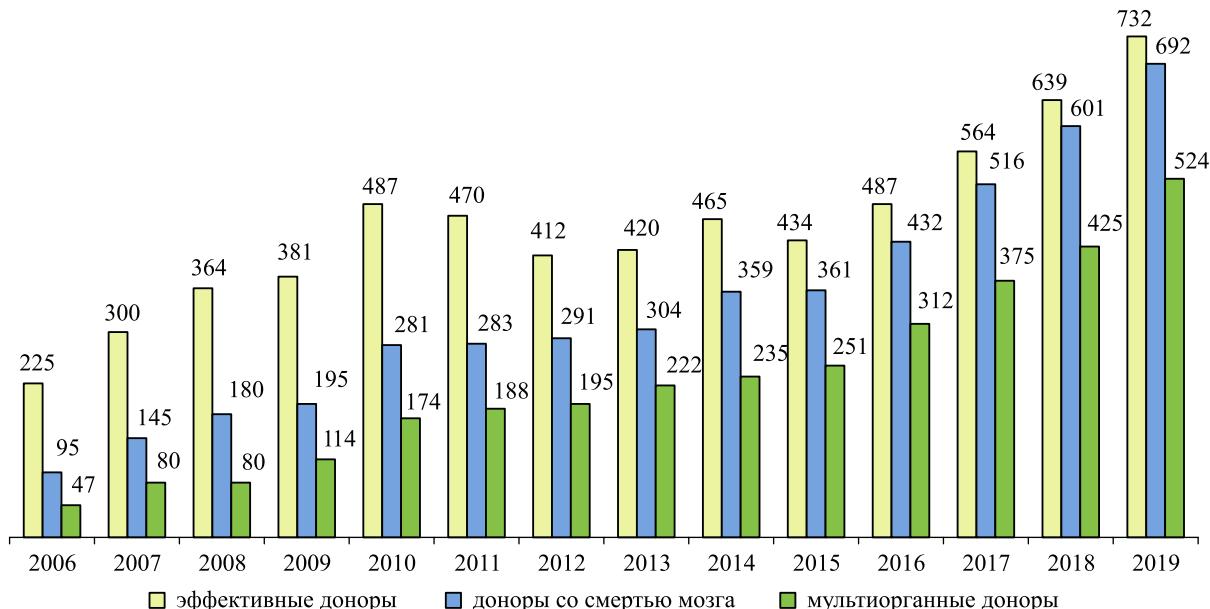


Рис. 7. Трансплантация почки в РФ в 2006–2019 гг.

Fig. 7. Kidney transplantation in the Russian Federation in 2006–2019

Таблица 8

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки
The medical organizations – leaders in number of transplantations of a kidney

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	240
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	230
3	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	73
4	Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	53
5	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	50
6	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского», Москва, ЦФО	49
7	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	46
8	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	44
9	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	43
10	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	41
ИТОГО		869
59,0% от общего числа пересадок почки в РФ (1473)		

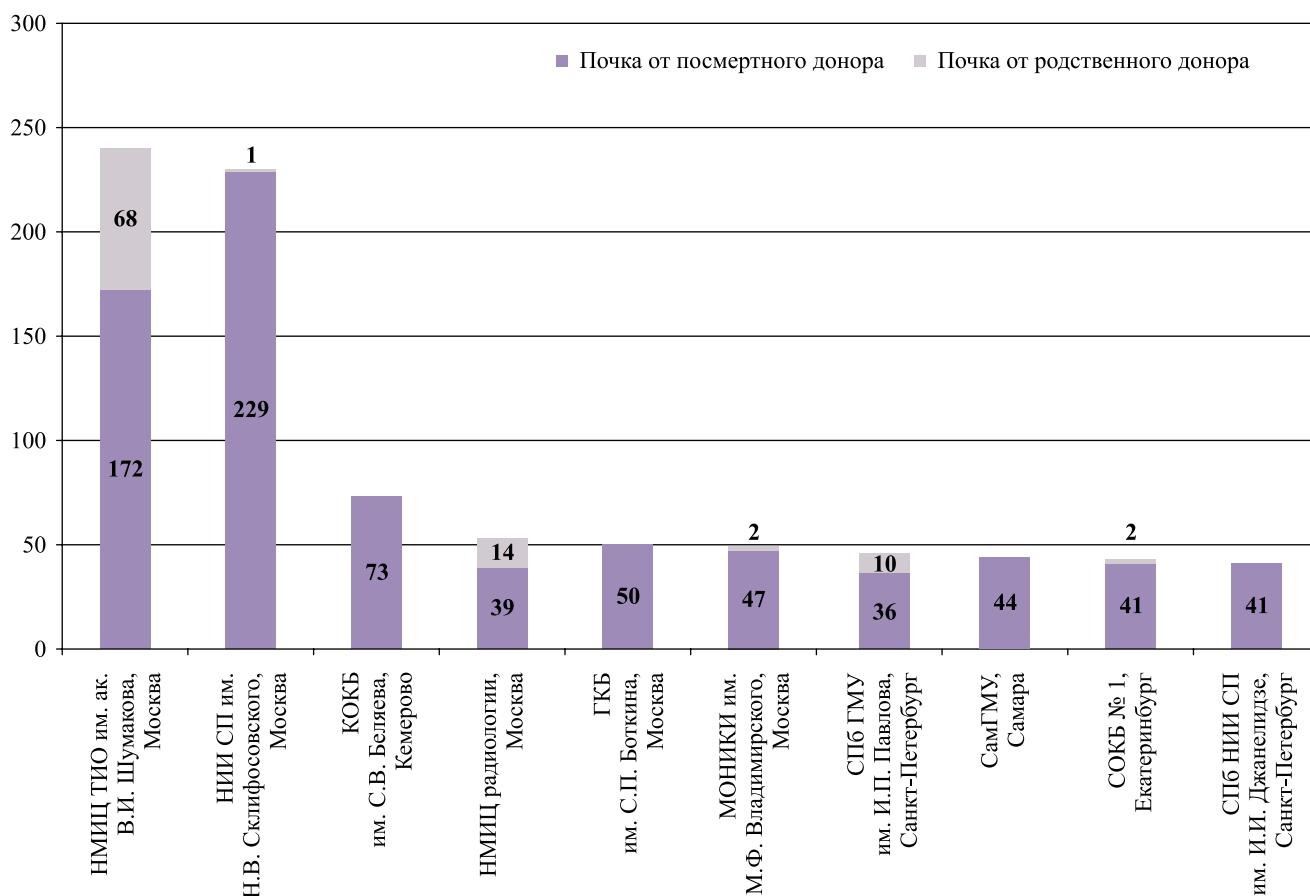


Рис. 8. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

Fig. 8. The medical organizations – leaders in number of transplantations of a kidney

нили от 15 до 29 операций, остальные 19 центров – менее 15 трансплантаций почки.

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области, а всего их 12, приходится половина – 50,0% (736) от всех трансплантаций почки, выполняемых в стране (в 2018 г. – 685, или 50,3%).

Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (240), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (230), НМИЦ радиологии (53), ГКБ им. С.П. Боткина (50).

В 2019 году 28 центров из 46 выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 183 трансплантации (в 2018 г. – 200). На долю Москвы и Московской области приходится 8 центров, выполнивших в 2019 г. 124 родственные трансплантации почки, или 66,3% от общего числа родственных пересадок почки в России (в 2018 г. – 117 и 58,5%). 2 центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (68), НМИЦ здоровья детей (21). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2019 г. составила 12,4% от общего числа трансплантаций почки (в 2018 г. – 14,7%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2019 г. выполнялись в 6 центрах, всего была проведена 101 пересадка почки (2018 г. – 89), из них 96 (95,0%) в Москве, в том числе в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (36), в РДКБ (31), в НМИЦ здоровья детей (23), рис. 9.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В 2019 г. было выполнено 335 трансплантаций сердца (2,3 на 1 млн населения), из них 11 пересадок детям (несовершеннолетним), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2018 г. (282), +18,8%.

Трансплантации сердца выполнялись в 17 центрах.

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 63,3% (212) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре наряду с новыми программами продолжает определять общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009–2019 гг.

В табл. 9 и на рис. 10 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2019 года.

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2019 году еще 6 центров трансплантации выполнили 10 и более трансплантаций сердца – это НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) – 25, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) – 15, НИИ

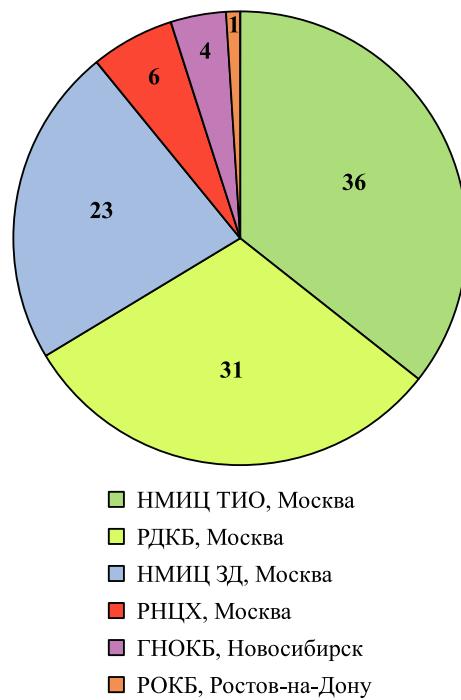


Рис. 9. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2019 году

Fig. 9. Pediatric kidney transplantation in the Russian Federation in 2019

СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) – 12, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 11, СОКБ № 1 (Екатеринбург) – 11, НИИ КП ССЗ (Кемерово) – 10.

Трансплантации легких в 2019 г. выполнялись в 3 центрах трансплантации, всего было выполнено 23 пересадки (в 2018 г. – 25), из них 2 пересадки легких детям: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 16 пересадок легких, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 6 пересадок, СПГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) – 1. В 2019 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова также было сделано 2 трансплантации комплекса «сердце–легкие».

В 2019 г. всего было выполнено 584 трансплантации печени (4,0 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2018 г. (505), +15,6%.

Трансплантации печени выполнялись в 31 центре.

В 2019 г. были открыты 2 новые программы трансплантации печени – в БУ «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск) сделано 4 трансплантации от посмертных доноров; в Рязанской областной клинической больнице (Рязань) сделано 2 трансплантации печени от посмертного донора.

Доля центров трансплантации Москвы (6) в трансплантации печени в 2018 г. составила 64,4% (376 пересадок); в 2018 г. – 68,7% (347 пересадка).

В табл. 10 и на рис. 11 представлены центры трансплантации печени, в которых было сдела-

Таблица 9

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов
The medical organizations – leaders in number of transplantations of thoracic organs

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	214
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	25
3	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	15
4	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	12
5	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	11
6	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	11
7	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	10
8	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	7
9	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	7
10	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	7
ИТОГО		319
94,7% от общего числа пересадок сердца в РФ (337)		

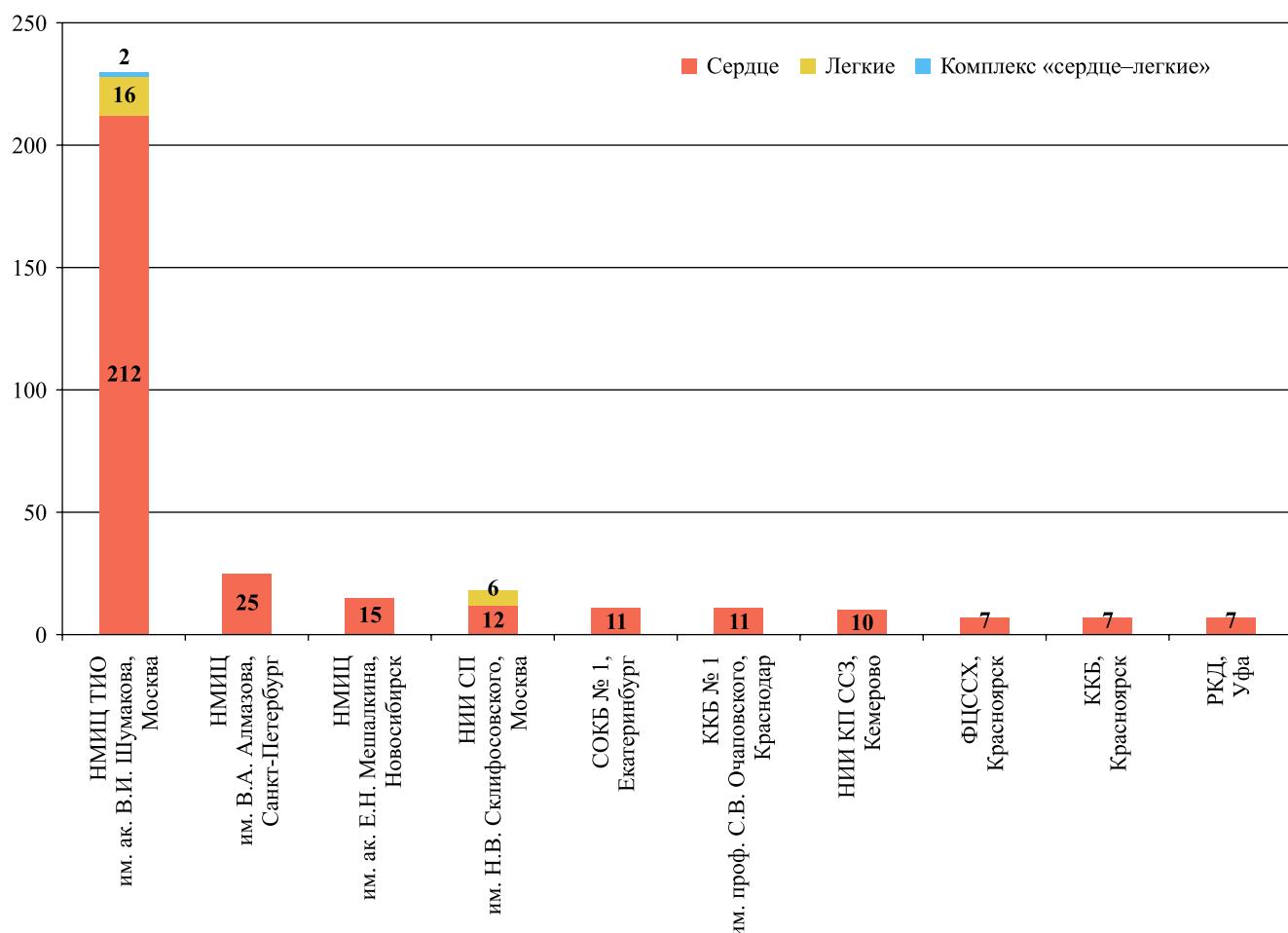


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов

Fig. 10. The medical organizations – leaders in number of transplantations of thoracic organs

Таблица 10

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени
The medical organizations – leaders in number of transplantations of a liver

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	170
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	103
3	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	45
4	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	40
5	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владими爾ского», Москва, ЦФО	25
6	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	25
7	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	20
8	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	17
9	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	15
10	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	14
ИТОГО		474
81,2% от общего числа пересадок печени в РФ (584)		

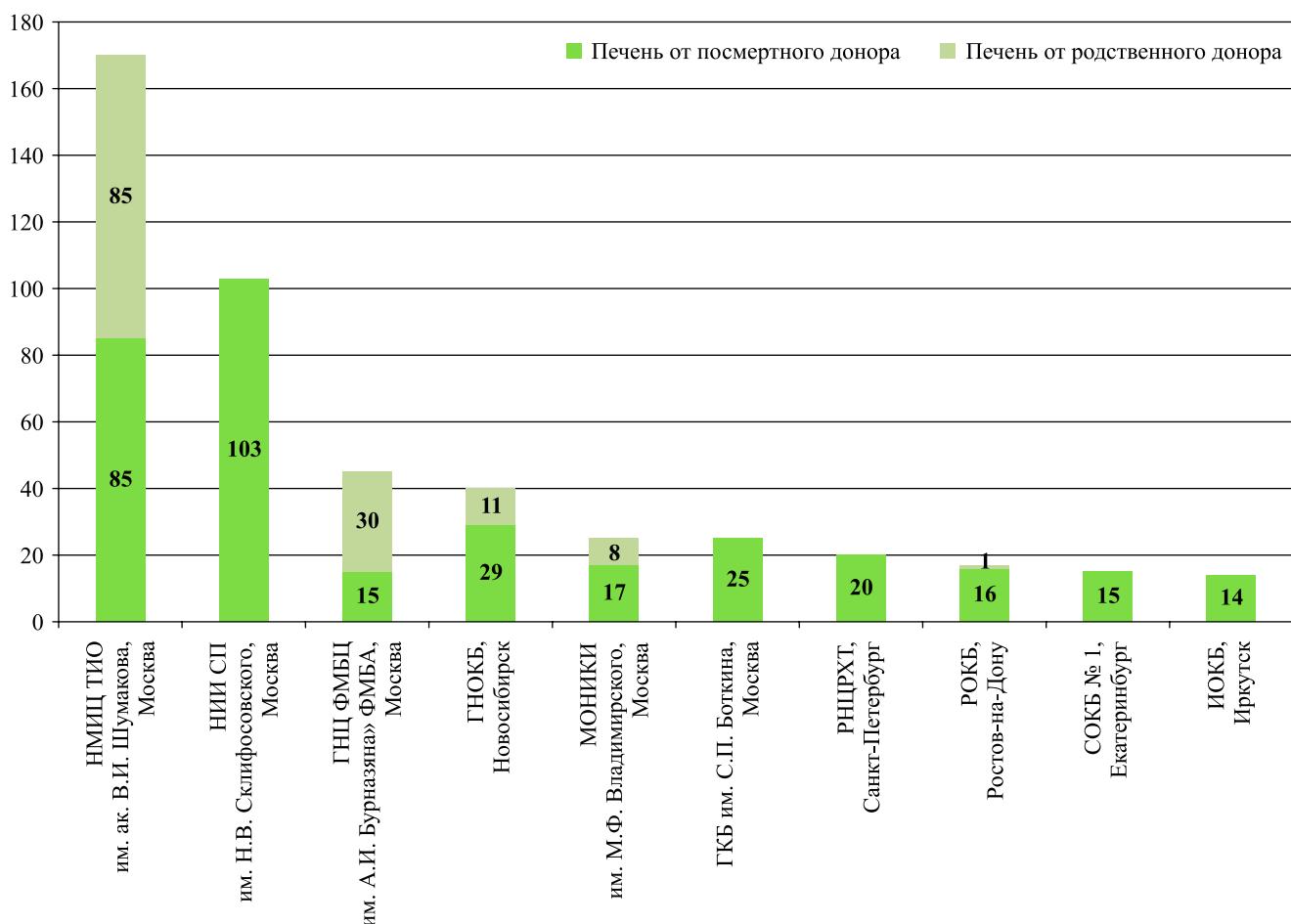


Рис. 11. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Fig. 11. The medical organizations – leaders in number of transplantations of a liver

но наибольшее число пересадок печени по итогам 2019 года.

В 2019 г. 7 центров трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (170), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (103), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (45), ГНОКБ (40), ГКБ им. С.П. Боткина (25); МОНИКИ им. М.Ф. Владимира (25), РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (20).

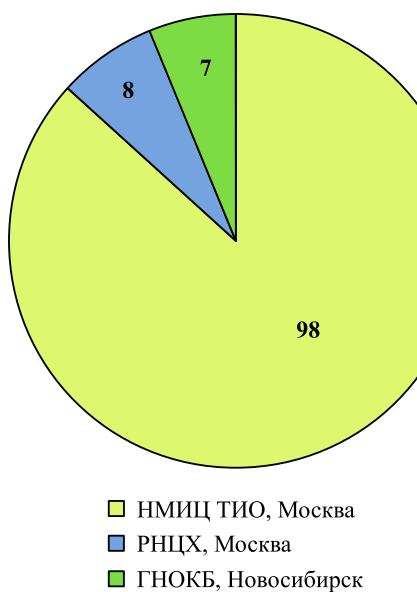


Рис. 12. Трансплантация печени детям в 2019 году

Fig. 12. Pediatric liver transplantation in the Russian Federation in 2019

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 8 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 147 (25,2%). В 2018 г. было 9 центров, которые выполнили 164 родственные пересадки печени (32,5%).

В 2019 г. всего было выполнено 113 пересадок печени детям (в основном раннего возраста); в 2018 г. – 133. Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (98), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (8) и ГНОКБ (7), рис. 12.

Трансплантации поджелудочной железы в 2019 г. осуществлялись в 2 центрах трансплантации, всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2018 г. – 17), из них 9 вместе с почкой.

Число экстравенальных трансплантаций в 2019 г. составило 954, или 39,3% от общего числа трансплантаций 2427 (в 2018 – 832, или 37,9% от 2193). Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстравенальных органов остается определяющим и в 2019 г. составил 637 пересадок (66,8%); в 2018 г. – 593 (71,3%).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстравенальных органов в РФ увеличилось на 848 (в 9 раз), рис. 13.

Доля экстравенальных трансплантаций от общего числа трансплантаций увеличилась при этом на 23,3%.

В табл. 11 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2019 гг.

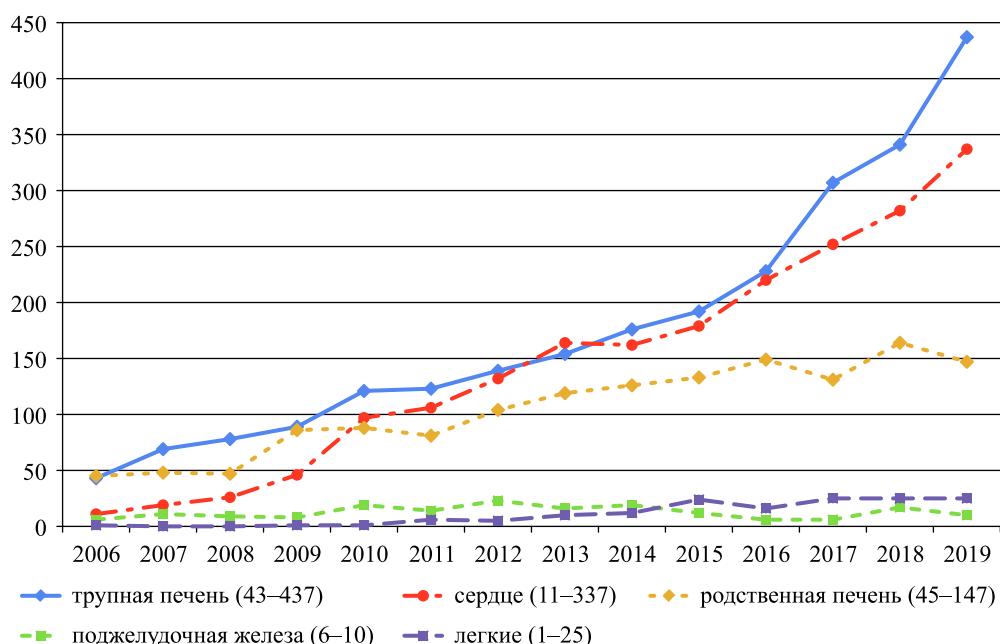


Рис. 13. Трансплантация экстравенальных органов в 2006–2019 гг.

Fig. 13. Nonrenal solid organ transplantation in 2006–2019

Таблица 11

Трансплантация органов в России в период 2006–2019 гг. Organ transplantation in the Russian Federation in 2006–2019

ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

Сведения о числе пациентов с трансплантированными органами в РФ с 2013-го по 2019 г. из Федерального регистра Минздрава России (см. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р; Постановление Правительства РФ № 404 от 26.04.2012 г.) представлены в табл. 12.

Согласно данным Федерального регистра, в РФ в 2019 г. было 17 637 пациентов с трансплантированными органами (120,1 на 1 млн населения); из них после трансплантации почки – 11 880 (80,9 на 1 млн), после трансплантации печени – 3032 (20,6 на 1 млн), после трансплантации сердца – 1355 (9,2 на 1 млн).

С 2013 г. (за 7 лет) число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 7257 (84,8%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги 2019 года продолжают тенденцию увеличения числа доноров и трансплантаций органов в России на 10–15% в год (в 2019 г. – 2427 трансплантаций). При этом потенциал как количественного, так

и качественного развития донорских и трансплантиционных программ в регионах РФ далеко не исчерпан, потребность населения в медицинской помощи методом трансплантации существенно превышает ее фактические объемы.

В прошедшем году проявились следующие особенности развития донорства и трансплантации органов в РФ.

Основной вклад в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ принадлежит медицинским организациям субъектов РФ (37) и национальным медицинским исследовательским центрам (7), то, как в них будут развиваться трансплантационные программы, будет определять общие тенденции развития донорства и трансплантации органов в стране.

67,8% населения проживает в регионах РФ, где так или иначе существует медицинская помощь по трансплантации органов, и это, безусловно, один из положительных результатов многолетнего поступательного развития отрасли, популяризации и внедрения метода трансплантации органов в регионах РФ. Вместе с тем 27,3 млн населения проживает в 13 регионах РФ с низкой доступностью медицинской

Таблица 12

**Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2019 гг.
Number of patients with transplanted organs in the Russian Federation in 2013–2019**

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.												
	2013	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6	10 851	12,4	11 880	9,5
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	-7,1
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	467	39,8	654	40,0	808	23,5	909	12,5	1135	24,9	1344	18,4
ИТОГО	8553	9898	15,7	11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3	15 810	15,6	17 637	11,6

помощи по трансплантации органов (менее 10 трансплантаций органов на 1 млн населения). Поэтому повышение трансплантационной активности в таких регионах РФ (Омская область, Челябинская область, Ставропольский край и др.) – одна из важных задач развития на ближайшие годы.

Более половины листов ожидания трансплантации органов в регионах РФ нуждается в ревизии и оптимизации по численности пациентов. Надлежащее оказание медицинской помощи по трансплантации органов начинается с этапа отбора пациентов в лист ожидания, при этом средние сроки ожидания трансплантации органов оказывают влияние как на прогноз трансплантации, так и на экономическую составляющую медицинской помощи. Запланированное на 2020 год включение в государственную систему учета донорских органов, доноров и реципиентов подсистемы для пациентов в листе ожидания трансплантации органов обеспечит прозрачность работы центров трансплантации с листами ожидания и будет способствовать повышению ее эффективности.

В России медицинская помощь по трансплантации органов в подавляющем большинстве случаев (2019 г. – 87,3%) оказывается за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация». Без адекватного увеличения объемов финансового обеспечения рост числа трансплантаций органов в РФ на 10–15% ежегодно, наблюдающийся в последние годы, нереален. Поэтому и для дальнейшего увеличения числа трансплантаций органов в регионах (в соответствии с реальной потребностью населения) фактор финансирования представляется определяющим наряду с фактором эффективного администрирования донорских и трансплантационных программ со стороны органов здравоохранения субъектов РФ.

Существенное различие донорской и трансплантационной активности в регионах РФ, наблюдающееся в 2019 году, неустойчивое развитие в динамике лет, зависящее от целого ряда субъективных факторов, подтверждают актуальность двух задач развития: во-первых, повышение и выравнивание по регионам РФ уровня донорской и трансплантационной активности; во-вторых, повышение устойчивости программ к субъективным и иным факторам. Успешные организационные модели для внедрения в регионы в РФ имеются.

В 2019 году технология диагностики смерти на основании диагноза «смерть мозга» широко использовалась в медицинских организациях, участвующих в донорском обеспечении трансплантационных программ (94,5% эффективных доноров). Единственной программой, которая отстает по данному показателю, остается Кемеровская областная клиническая боль-

ница им. С.В. Беляева со значением показателя 47,5% при 40 эффективных донорах в 2019 году.

Число трансплантаций почки в РФ продолжает увеличиваться (в 2019 г. 1473 трансплантации, +8,2%), однако темп развития в подавляющем большинстве регионов не компенсирует увеличение числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа. Данную проблему необходимо учитывать при планировании задач и объемов медицинской помощи по трансплантации почки, в том числе в региональных программах развития здравоохранения.

Число трансплантаций экстраренальных органов в РФ также продолжает увеличиваться, что отражает потребность здравоохранения в таких технологиях и подтверждает их эффективность. Программы трансплантации печени и сердца выступают индикатором уровня развития медицинских технологий в субъектах РФ.

Число трансплантаций органов детям в стране остается ежегодно примерно на одном уровне (в 2019 г. – 227 трансплантаций). Число трансплантаций печени детям (110–130) при этом соответствует выявленной потребности населения в данном методе лечения.

Число трансплантаций почки детям (90–110) в настоящее время ограничено фактором географии центров трансплантации – 95% трансплантаций почки детям выполняется в Москве. Для увеличения числа педиатрических трансплантаций почки необходимо запустить еще 4–5 соответствующих программ на базе ведущих центров трансплантации по федеральным округам (СЗФО, ЮФО, ПФО, УФО, СФО).

Трансплантационный регистр, включая его аналитическую часть, дополняет государственную систему учета донорских органов, доноров и реципиентов (приказ Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н). Регистр остается востребованным на практике инструментом для поддержки управлеченческих решений по оценке состояния, проблем и тенденций развития донорских и трансплантационных программ в регионах РФ. В 2020 году планируется совершенствовать регистр в целях обеспечения мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации» (приказ Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365); а также мониторинга результатов взаимодействия региональных органов здравоохранения и медицинских организаций с ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» по организации и развитию донорских и трансплантационных программ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы*. Вып. I / Под ред. С.В. Готье. –М.–Тверь: Триада, 2010: 408, 8–20. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. *Transplantology 2009: results and prospects*. Vol. I / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2010: 408, 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 464, 18–32. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. *Transplantology: results and prospects*. Vol. II. 2010 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2011: 464, 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 416, 14–37. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. III. 2011 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2012: 416, 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 304, 8–28. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2013: 304, 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 352, 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013 (VI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. V. 2013 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2014: 352, 32–57.
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 488, 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2015: 488, 44–75.
7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 448, 38–71. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 488, 38–71.
8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 368, 33–66. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 368, 33–66.
9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 392, 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 392, 26–63.
10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 504, 46–85. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 504, 46–85.
11. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013. – 304, 30–40. Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the donor resource and planning of the effective network of the medical organizations (the centers of transplantation). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2013: 304, 30–40.

*Статья поступила в редакцию 30.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 30.04.2020*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-35-43

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ: ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ

*В.Л. Коробка^{1, 2}, М.Ю. Кострыкин¹, Е.С. Пак¹, Р.О. Даблиз¹, О.В. Котов¹,
А.М. Шаповалов¹*

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

Цель. Отражение пятилетнего опыта операций по трансплантации печени, проведенных в Ростовской областной клинической больнице. **Материалы и методы.** Первая трансплантация печени в Ростовской области была выполнена в июле 2015 года. Общее число операций по состоянию на конец февраля 2020 года составило 52. Основным показанием к пересадке печени у 33,3% больных стал цирроз печени в исходе вирусных гепатитов. Средний возраст реципиентов составил $43,5 \pm 15,8$ года. На долю реципиентов мужского пола пришлось 59,6% наблюдений. Для девяти реципиентов донорами печени стали их близкие родственники, 43 реципиента получили орган от посмертного донора. Для двух пациентов донорский орган был получен в результате разделения печени на две доли по технологии *split in situ*. **Результаты.** Средняя продолжительность операции составила $5,14 \pm 1,92$ часа. Объем кровопотери во время операции не превышала 1400 мл. До 93% потерянной крови удавалось вернуть при использовании системы реинфузии. Необходимость трансфузии эритроцитарной массы возникла в 48,1% наблюдений. Во всех случаях осуществляли переливание свежезамороженной плазмы. Хирургические осложнения в ранние сроки после операции мы наблюдали у 15 (29,4%) пациентов. У некоторых больных возникало сразу несколько осложнений. Существенное влияние на результаты трансплантации печени оказывали билиарные и сосудистые осложнения, которые устраивали минимально инвазивными способами и открытыми операциями. Госпитальная летальность составила 5,6%. Причинами смерти были внутрибрюшное кровотечение (1), тромбоз воротной вены (1) и билиарный сепсис (1). В отдаленные сроки после операции умерло еще четыре человека: рак легкого (1), отторжение трансплантата (1), грибковый сепсис (2). **Заключение.** Результат трансплантации печени зависит от компетентности и квалификации специалистов, участвующих в реализации данной программы. Показатель госпитальной летальности и смертности пациентов в отдаленные сроки после трансплантации определяет наличие и характер осложнений, возможность их своевременного лечения.

Ключевые слова: трансплантация печени, Ростовская областная больница.

A FIVE-YEAR LIVER TRANSPLANT EXPERIENCE IN ROSTOV OBLAST

V.L. Korobka^{1, 2}, M.Yu. Kostrykin¹, E.S. Pak¹, R.O. Dabliz¹, O.V. Kотов¹, A.M. Shapovalov¹

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective: to reflect on a 5-year experience in liver transplant surgery at the Rostov Regional Clinical Hospital. **Materials and methods.** Liver transplant was performed in Rostov Oblast in July 2015 for the first time. There were 52 liver transplant surgeries performed in the region by the end of February 2020. Cirrhosis due to viral hepatitis is the leading indication for liver transplantation in 33.3% of patients. The average age of recipients was 43.5 ± 15.8 years. Male recipients accounted for 59.6% of cases. Nine recipients got liver transplants from blood relatives, while 43 recipients received an organ from post-mortem donors. For two patients, liver graft was obtained by splitting the liver into two lobes using the *in situ* split technique. **Results.** The average duration of

Для корреспонденции: Кострыкин Михаил Юрьевич. Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170.
Тел. (918) 554-16-28. E-mail: michael_cs@mail.ru

Corresponding author: Mikhail Kostrykin. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation.
Tel. (918) 554-16-28. E-mail: michael_cs@mail.ru

surgery was 5.14 ± 1.92 hours. Blood loss during surgery did not exceed 1400 ml. Up to 93% of lost blood was recovered using the reinfusion system. The need for red blood cell transfusion was observed in 48.1% of cases. Fresh frozen plasma was transfused in all cases. Early postoperative complications were observed in 15 patients (29.4%), and some of them had several complications simultaneously. Biliary and vascular complications, which were eliminated by minimally invasive methods and open surgeries, had a significant influence on liver transplant outcome. In-hospital mortality was 5.6%. The causes of death were intra-abdominal bleeding (1), portal vein thrombosis (1) and biliary sepsis (1). Four more people died in the long term after being discharged from hospital: lung cancer (1), graft rejection (1) and fungal sepsis (2). **Conclusion.** Liver transplant outcome depends on the skills and experience of the specialists implementing this program. Post-transplant in-hospital and long-term mortality depends on the presence and nature of complications, and on the possibility of early treatment.

Keywords: liver transplantation, surgical complications, hospital mortality.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблемы, связанные с экологией, социально-экономическими вопросами, все чаще находят отражение в состоянии здоровья населения того или иного региона. Среди заболеваний, приводящих к снижению трудоспособности, частой госпитализации и быстрой инвалидизации взрослого населения, далеко не последнее место занимает патология органов пищеварительной системы, в частности цирроз печени (ЦП) [1].

Цирроз как терминальная стадия хронического заболевания печени обличен множеством осложнений, подчас требующих неотложного лечения, в том числе с использованием хирургической техники [2, 3]. Но как показывает практика, далеко не всегда спасти жизнь больного удается, ограничиваясь лишь «полумерами» – паллиативными вмешательствами, направленными на устранение явлений портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии, гепато-рениального синдрома и других угрожающих жизни состояний [4].

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения терминального ЦП, когда все остальные методы лечения являются безуспешными, остается трансплантация печени (ТП). На протяжении более чем полувекового периода существования эта операция зарекомендовала себя благодаря высоким показателям 5-летней выживаемости больных, достигающей 80–90% [5, 6]. Тем не менее активное использование трансплантации как метода лечения больных с терминальным циррозом печени во всем мире сдерживает фактор дефицита донорских органов [7]. По этой причине время ожидания операции нередко увеличивается, растет смертность больных, а те пациенты, которые остаются в живых, зачастую подходят к трансплантации в критическом состоянии, что ухудшает ее результаты как в периоперационном периоде, так и в отдаленные сроки [8].

Камнем преткновения на пути достижения максимального результата трансплантации остается как поддерживающая терапия (иммуносупрессивная, антибактериальная, этиотропная), так и возникающие в

послеоперационном периоде специфические хирургические осложнения [9]. В первую очередь к ним можно отнести проблемы, связанные с нарушением герметичности билиарных соустий и проходимости сосудов. Несмотря на то что доля названных осложнений в общей структуре невелика, их специфичность подчас чревата возникновением более серьезных последствий для больного, в первую очередь потерей трансплантата.

Учитывая изложенное выше, целью работы стал ретроспективный обобщенный анализ результатов выполненных нами трансплантаций печени за пять лет и оценка реализации региональной программы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первая трансплантация печени в Ростовской областной клинической больнице состоялась в июле 2015 года. Этому событию предшествовала многосторонняя организационная и практическая подготовка, обобщение опыта работы отечественных и зарубежных центров трансплантации, результатом чего стало создание областного трансплантационного центра и начало реализации соответствующей программы.

В настоящее время в Ростовской области число лиц, наблюдаемых по поводу цирроза печени, составляет немногим более 3000 человек. За время существования листа ожидания число пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, достигло 350 человек.

По состоянию на конец февраля 2020 года трансплантацию печени перенес 51 пациент из листа ожидания. Показанием к операции были циррозы печени различной этиологии, однако основной причиной терминального заболевания печени у пациентов стали вирусные гепатиты – 17 (33,3%) наблюдений (рис. 1).

У одного пациента в связи с развившейся дисфункцией трансплантата на фоне тромбоза печеночных вен была произведена ретрансплантация. Таким образом, всего было выполнено 52 трансплантации печени.

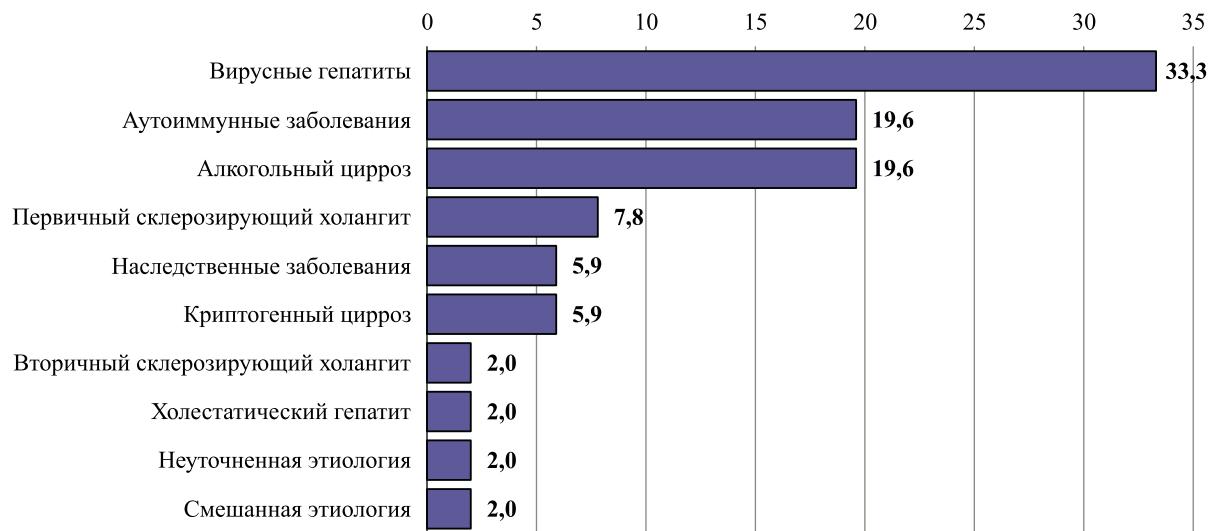


Рис. 1. Распределение реципиентов печени по этиологии цирроза, %

Fig. 1. Distribution of liver recipients according to the etiology of cirrhosis, %

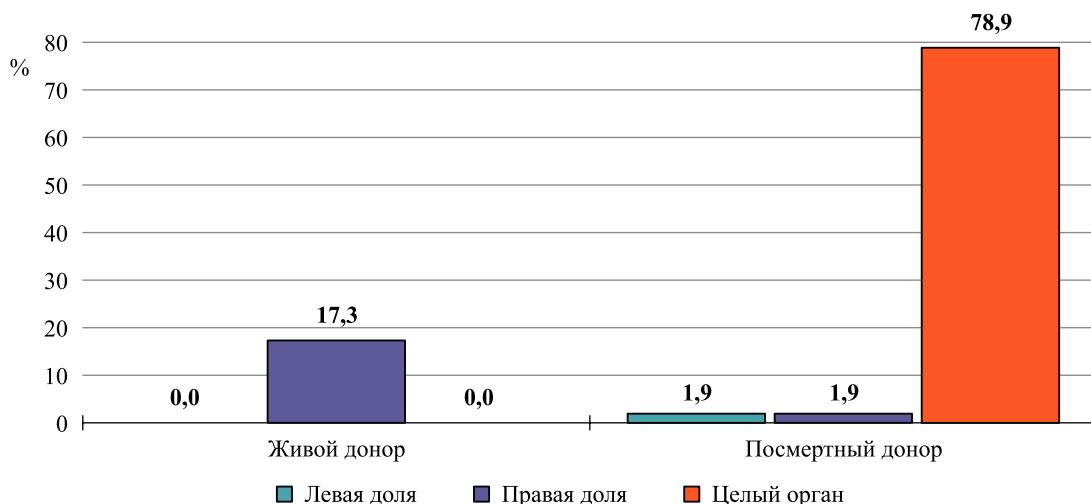


Рис. 2. Распределение донорских органов

Fig. 2. Distribution of donor organs

Средний возраст реципиентов составил $43,5 \pm 15,8$ года. На долю реципиентов мужского пола пришлось 59,6% наблюдений (31 человек). В качестве трансплантата целый орган от посмертного донора был использован в 41 случае (78,9%), правую долю трансплантировали 10 больным (19,2%), в 9 случаях донорами стали родственники реципиентов и 1 посмертный донор, у одной пациентки была выполнена трансплантация левой доли трупной печени (1,9%). Таким образом, для 50 случаев трансплантации изъятие органа или его части проводилось по стандартному протоколу, для двух пациентов донорский орган был получен в результате разделения печени на две доли по технологии *split in situ* (рис. 2).

Прежде чем провести операцию по пересадке печени, всех больных мы, безусловно, тщательно

обследовали. Лабораторные тесты наряду с общими клиническими показателями включали оценку функционального состояния печени. Проводили полное вирусологическое обследование: ВИЧ, вирусы гепатитов B, C, D, G, вирусы герпеса, ЦМВ, с выявлением специфических антител в ИФА и активности указанных вирусов в ПЦР. В комплекс инструментальной диагностики входили ЭКГ, эхокардиография, спирография, эзофагогастроудоденоскопия, СКТ органов грудной клетки, колоноскопия (ирригоскопия), УЗС вен и артерий нижних конечностей. Кроме того, проводилась клинико-инструментальная диагностика портального кровотока, оценка структуры печени (УЗИ с допплерографией, трехфазная компьютерная томография и магнитно-резонансная томо-

графия с болясным контрастированием, непрямая эластометрия печени).

После операции применяли компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование, селективную целиакографию и минимально инвазивные диагностические манипуляции на желчных протоках, в числе которых были транспапиллярные и чрескожные чреспеченочные вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Трансплантация печени у всех пациентов была проведена нами в соответствии с этическими и правовыми нормами. В среднем операцию завершали за $5,14 \pm 1,92$ часа. Интраоперационная кровопотеря не превышала 1400 мл ($1076,1 \pm 191,8$ мл). Используя систему реинфузии, удавалось возвращать до 93% потерянной крови (в среднем $996,5 \pm 177,5$ мл крови), при этом дополнительный объем эритроцитарной массы, трансфузию которой провели 48,1% больных во время операции и в ближайшие послеоперационные часы, составил в среднем $238,7 \pm 133,1$ мл. Во всех случаях осуществляли переливание свежезамороженной плазмы средним объемом трансфузии $1394,7 \pm 303,1$ мл.

Кава-кавальный анастомоз в 35 (67,3%) случаях был сформирован по типу «бок в бок», у 11 (21,2%) больных – по типу «конец в конец», у 4 (7,7%) больных формировали piggyback анастомоз, в 2 (3,8%) наблюдениях анастомоз был сформирован по классической методике. Артериальный анастомоз по типу «конец в конец» формировали с общей печеночной артерией в 38 (73,1%) случаях. Аналогичную методику использовали при анастомозировании долевых артерий у 11 (21,2%) больных: правой – 10 и левой – 1. Из-за особенностей артериального кровоснабжения трансплантата в трех случаях (5,8%) потребовалась Y-образная артериальная реконструкция при анастомозировании общей печеночной артерии и добавочной артерии печени. Портальная реконструкция

выполнялась стандартно по типу «конец в конец». У 11 (21,2%) больных воротную вену реципиента анастомозировали с долевой веной трансплантата. Отметим, что у трех реципиентов выполняли тромбэктомию по причине тромбоза воротной вены I–II типа по Yerdel (соответственно 2 и 1 наблюдение).

Билиарный анастомоз в 39 (75,0%) случаях был сформирован по типу «конец в конец». Билиодигестивный анастомоз на отключенной по Ру петле кишки формировали в 3 (5,8%) случаях, в том числе при ретрансплантации.

В раннем послеоперационном периоде хирургические осложнения были отмечены у 15 (29,4%) пациентов, при этом у некоторых больных возникало сразу несколько осложнений. В группе «сосудистых» осложнений, независимо от вида трансплантации, чаще мы сталкивались с развитием внутрибрюшного кровотечения (табл. 1).

Для купирования сосудистых осложнений прибегали как к минимально инвазивным методикам (41,7%), так и к релапаротомии (58,3%). В 2 клинических случаях, на 5-е и 7-е сутки после операции, развился тромбоз общей печеночной артерии. При проведении селективной ангиографии чревного ствола у этих пациентов определялась тромботическая окклюзия общей печеночной артерии в ее проксимальной трети, без гемодинамически значимых стенозов самого ствола и селезеночной артерии с ее ветвями (рис. 3, а). Проведение тромболизиса и стентирования у этих больных позволило восстановить кровоток в общей печеночной артерии (рис. 3, б).

Еще в 2 наблюдениях была выявлена структура правой печеночной артерии, оказывающая существенное влияние на гемодинамику. Данное осложнение было ликвидировано стентированием сосуда (рис. 4).

Посредством эндоваскулярной техники также удалось устраниить структуру правой печеночной вены у пациента после родственной трансплантации печени (рис. 5).

Таблица 1

Характеристика сосудистых осложнений при разных видах трансплантации печени

Characteristics of the vascular complications in different types of liver transplantation

Осложнение	Вид трансплантации				Всего (n = 51)	
	Родственная (n = 9)		Трупная (n = 42)			
	n	%	n	%	n	%
Внутрибрюшное кровотечение	2	22,2	2	4,8	4	7,8
Тромбоз общей печеночной артерии	1	11,1	1	2,4	2	3,9
Структура правой печеночной артерии	0	0	2	4,8	2	3,9
Тромбоз воротной вены	1	11,1	0	0	1	2,0
Тромбоз нижней полой вены	0	0	1	2,4	1	2,0
Тромбоз печеночных вен трансплантата	1	11,1	0	0	1	2,0
Структура правой печеночной вены	1	11,1	0	0	1	2,0
Всего	6	66,7	6	14,3	12	23,5

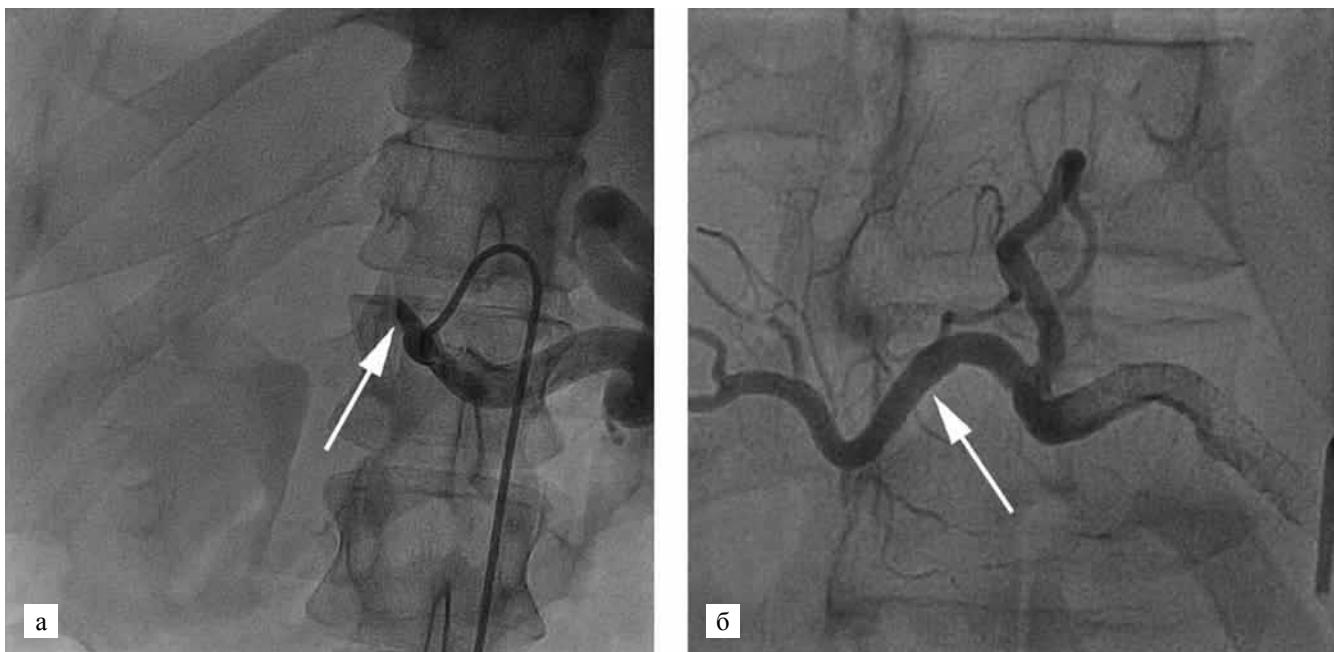


Рис. 3. Тромбоз общей печеночной артерии. Ангиография: а – зона окклюзии; б – восстановление кровотока по артерии после стентирования

Fig. 3. The common hepatic artery thrombosis. Angiography: a – zone of occlusion; б – after stenting

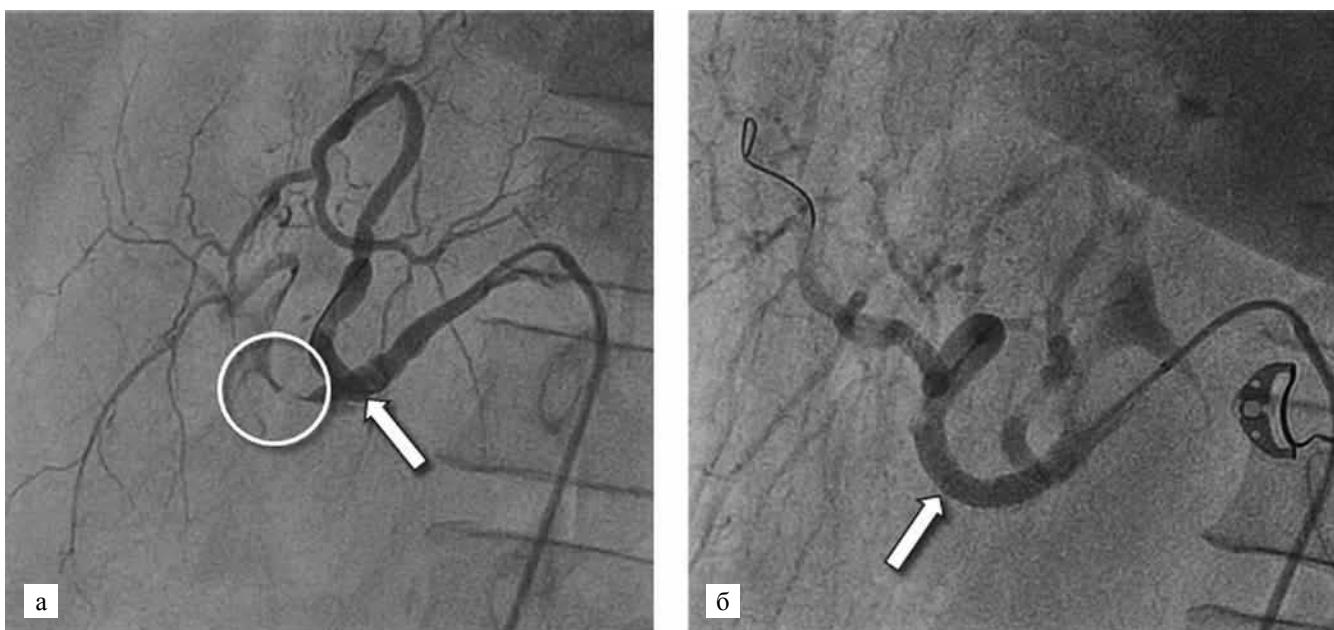


Рис. 4. Стриктура правой печеночной артерии. Ангиография: а – зона стеноза; б – восстановление кровотока по артерии после стентирования

Fig. 4. The right hepatic artery stricture. Angiography: a – zone of stenosis; б – after stenting

Тромбоз печеночных вен у пациента после родственной трансплантации привел к дисфункции и отмиранию транспланта печени, что потребовало ретрансплантации (рис. 6).

Поводом для релапаротомии стала техническая несостоятельность минимально инвазивных методик в отношении устранения тромбов нижней полой и

воротной вены, а также внутрибрюшное кровотечение (см. табл. 1).

Билиарные осложнения после трансплантации печени возникли у 8 (15,7%) больных (табл. 2).

В трех случаях несостоятельности билиарного анастомоза осуществляли чрескожное дренирование билом под УЗИ-контролем, из них в одном наблю-

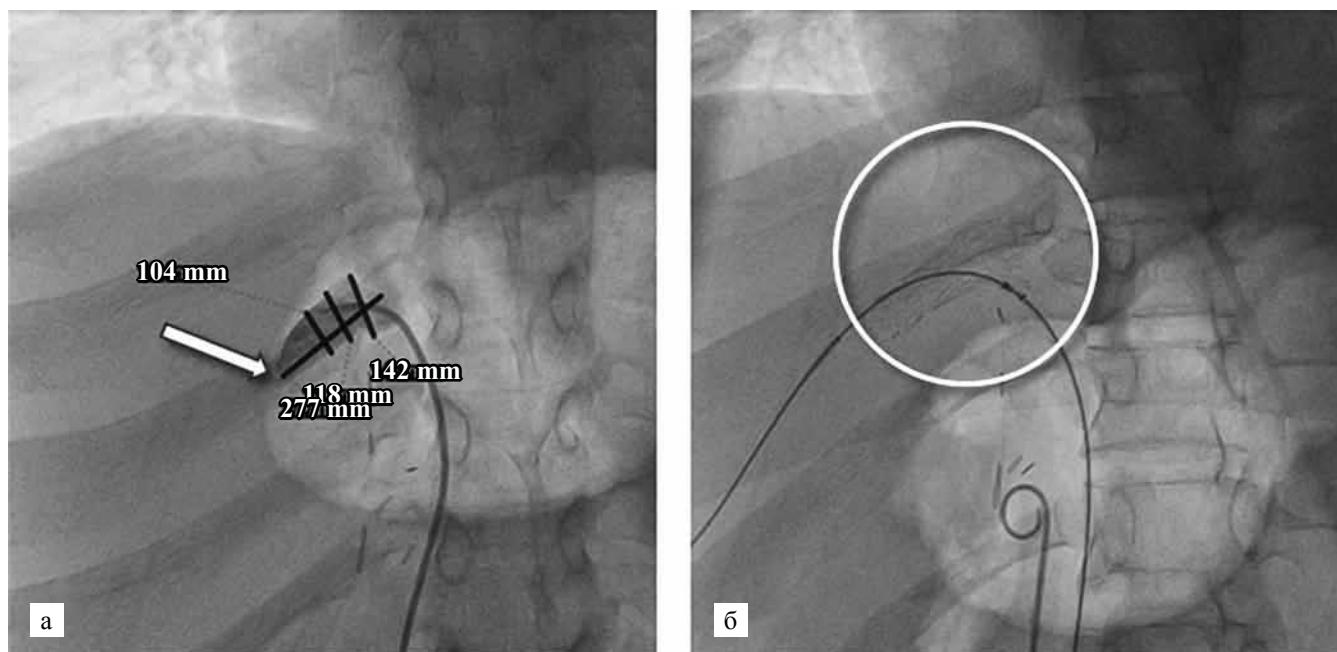


Рис. 5. Стриктура правой печеночной вены. Ангиография: а – зона стеноза; б – установка стента в просвете вены

Fig. 5. The right hepatic vein stenosis. Angiography: a – zone of stenosis; б – stenting of the vein

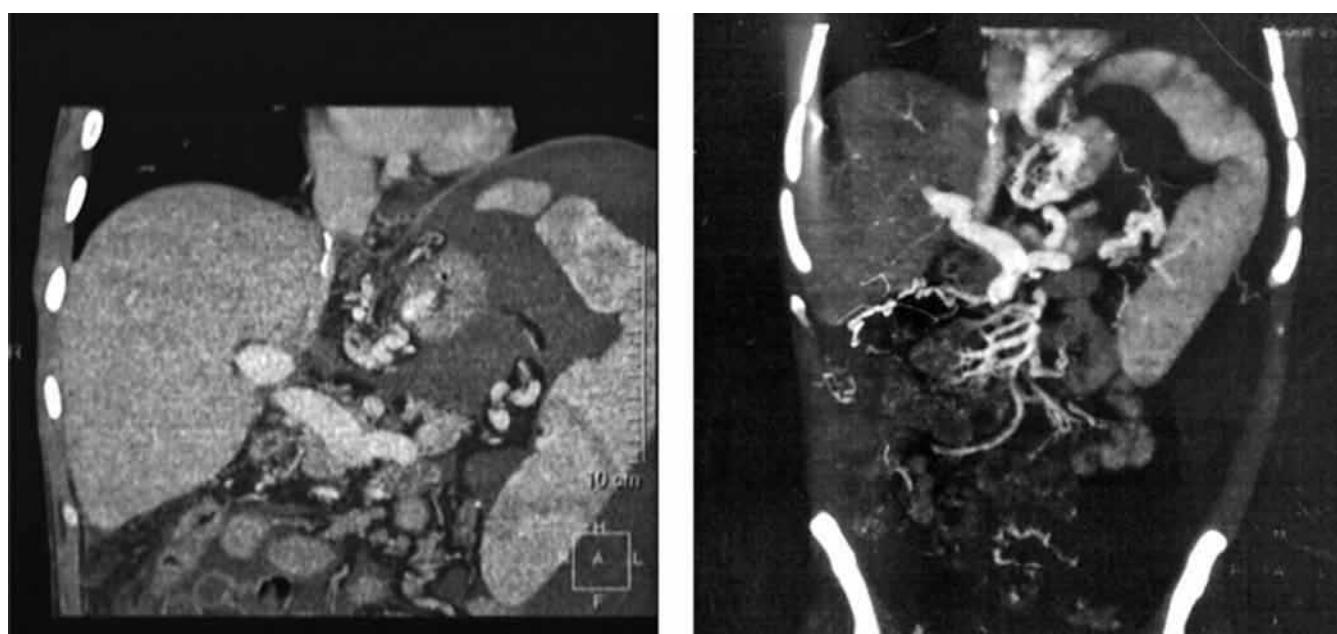


Рис. 6. Компьютерная томография с болясным контрастированием. Отмирание трансплантата печени на фоне тромбоза печеночных вен. Состояние после трансплантации правой доли печени от родственного донора по поводу цирроза печени в исходе микст-инфекции HBV + HDV, класс C, стадия декомпенсации. MELD 36. UNOS 1B

Fig. 6. CT with bolus contrast. The liver transplant acute failure on the background of hepatic vein thrombosis. The transplantation of the right lobe of the liver from a related donor due to liver cirrhosis in the outcome of mixed HBV + HDV infection, class C, decompensation stage. MELD 36. UNOS 1B

дении дополнительно провели чрескожную чреспеченочную холангиостому. У одного пациента частичная несостоятельность билиарного анастомоза стала случайной находкой при релапаротомии по поводу внутрибрюшного кровотечения. Интересно, что клинических признаков билиарной несостоятель-

ности на момент повторного вмешательства не было. В этом случае соустье было разобщено, сформирован билиодigestивный анастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишки.

Для устранения возникших после операции стриктур билиарного анастомоза мы использовали

Таблица 2

Характеристика билиарных осложнений при разных видах трансплантации печени
Characteristics of the biliary complications in different types of liver transplantation

Осложнение	Вид трансплантации				Всего (n = 51)	
	Родственная (n = 9)		Трупная (n = 42)			
	n	%	n	%	n	%
Несостоятельность билиарного анастомоза	4	44,4	0	0	4	7,8
Стриктура билиарного анастомоза	1	11,1	3	7,1	4	7,8
Всего	5	55,6	3	7,1	8	15,7

различные комбинации минимально инвазивных и открытых хирургических вмешательств. Так, в одном наблюдении выполняли антеградное бужирование анастомоза, еще в двух случаях антеградное бужирование анастомоза было дополнено чрескожной чреспеченочной холангиостомией. Еще в одном клиническом наблюдении (после сплит-трансплантации) лечение было разбито на два этапа. На первом этапе мы осуществили чрескожную чреспеченочную холангиостому (рис. 7), а после достижения приемлемых показателей билирубинемии выполнили реконструкцию желчных протоков, сформировав билиодigestивное соусье (рис. 8).

Таким образом, своевременно предпринятые меры по ликвидации возникших осложнений в раннем послеоперационном периоде позволили спасти жизнь 94,1% реципиентов печени. Три пациента,

сожалению, умерли. Причинами смерти стали внутривибрюшное кровотечение (1), тромбоз воротной вены (1) и билиарный сепсис (1).

Средний срок стационарного лечения после трансплантации печени составил $26,7 \pm 2,2$ сут.

Говоря о терапии, проводимой реципиентам после трансплантации органов, отметим, что иммуносупрессия подбиралась индивидуально. В 89% случаев родственной трансплантации осуществляли моно-терапию ингибиторами кальциневрина (такролимус пролонгированного действия или циклоспорин). В случае трансплантации органа от посмертного донора назначали двух- или трехкомпонентную терапию, включающую ингибитор кальциневрина, ми-кофеноловую кислоту и метилпреднизолон. В связи с кризом отторжения трансплантата в 5,9% случаев проводили пульс-терапию глюкокортикоидами.



Рис. 7. Стриктура билиарного анастомоза с расширением внутрипеченочных протоков трансплантата печени у пациента после сплит-трасплантации правой доли. Антеградная ЧЧХС

Fig. 7. Biliary anastomosis stricture with expansion of the intrahepatic ducts of the liver transplant in a patient after split transplantation of the right lobe. Transcutaneus transhepatic biliary drainage

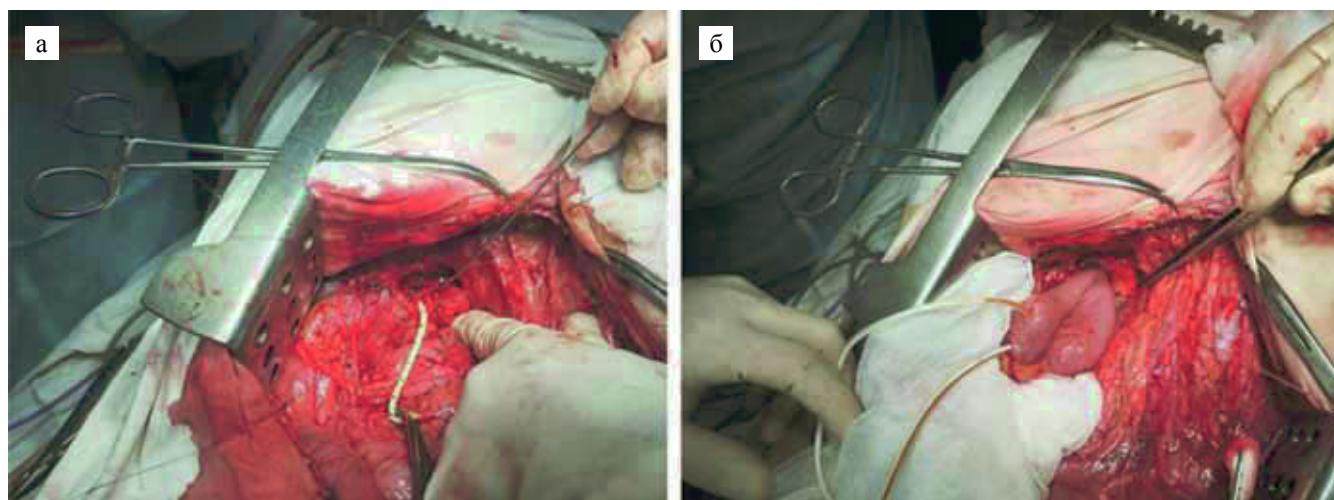


Рис. 8. Реконструкция билиарного анастомоза: а – этап разобщения соустья; б – окончательный вид операции (сформирован гепатикоюноанастомоз на выключенной петле тощей кишки)

Fig. 8. Reconstruction of the biliary anastomosis: a – stage of separation of the anastomosis; б – the final type of operation (hepaticojunostomy)

В 9 случаях (17,6%) в связи с развитием почечной недостаточности и выявленной онкологией была выполнена конверсия терапии с добавлением ингибитора mTOR (эверолимус).

В настоящее время сроки наблюдения за больными, перенесшими трансплантацию печени, составляют от 1 месяца до 4,6 года. Среди осложнений, возникших у пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде, отмечали: аутоиммунный возврат – 4, лекарственно-индуцированную нефропатию – 9, артериальную гипертензию – 7, лекарственно-индуцированный сахарный диабет – 5, ожирение – 5, генерализацию системного атеросклероза – 1, adenокарциному легкого – 1, грибковый сепсис – 2, семиному яичка – 1. Умерло в эти сроки еще четыре человека: рак легкого (1), билиарный сепсис (1), грибковый сепсис (2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация в настоящее время стала единственным эффективным методом, повышающим выживаемость пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако, несмотря на осознание обществом необходимости и оправданности этой технологии, камнем преткновения дальнейшего развития трансплантологии остаются вопросы религиозного, нравственного, этического плана, целесообразность юных материальных затрат. Отсутствие у населения понимания важности и гуманности программы трансплантации препятствует ее стремительному развитию, в том числе и в нашем регионе.

Благополучный исход трансплантации определяют не только навыки хирурга-трансплантолога, но и исходное состояние реципиента, обусловленное основным заболеванием и сопутствующей патологи-

ей, а также «качество» и функциональное состояние донорского органа. Так, например, в своей практике мы не использовали органы от пожилых доноров, что позволило избежать ранней дисфункции или нефункционирования трансплантата практически во всех наблюдениях.

Следует сказать, что успешной трансплантация печени может стать лишь при условии активного участия широкого спектра специалистов на всех этапах лечения больного. В этой связи немаловажна роль гепатолога, ведущего лист ожидания и осуществляющего мониторинг состояния реципиента после трансплантации печени, с постоянной коррекцией иммуносупрессивной и симптоматической терапии. Не менее важна квалифицированная морфологическая и иммуногистохимическая оценка трансплантата, диагностика осложнений.

Наибольшую озабоченность в отношении результативности трансплантации печени вызывают именно осложнения, нередко возникающие после операции. Сосудистые тромбозы в раннем послеоперационном периоде чреваты острой недостаточностью пересаженного органа и потерей трансплантата. Билиарные и бактериально-инфекционные осложнения, в том числе грибковые, зачастую приводят к смерти пациентов, что имело место в нашей практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результат трансплантации печени зависит от компетентности и квалификации специалистов, участвующих в реализации данной программы. Показатель госпитальной летальности и смертности пациентов в отдаленные сроки после трансплантации определяет

наличие и характер осложнений, возможность их своевременного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Малаева ЕГ, Цырульникова АН, Цитко ЕВ, Худяков ИА, Меньшакова МН, Кобрусева ЛА. Цирроз печени вчера и сегодня. Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием: в 5 томах. Гомельский государственный медицинский университет, редколлегия: А.Н. Лызиков [и др.]. 2019; 131–133. *Malayeva YeG, Tsyrul'nikova AN, Tsitko YeV, Khudyakov IA, Men'shakova MN, Kobrusseva LA. Tsirroz pecheni vchera i segodnya. Aktual'nyye problemy meditsiny. Sbornik nauchnykh statey Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem: v 5 tomakh. Gomel'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet, redkollegiya: A.N. Lyzikov [i dr.].* 2019; 131–133.
2. Ивашин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосынина ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Ros. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (4): 71–102. *Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina YeA, Bessonova YeN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV.* Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Ross. zhurn. gastroenterol., hepatol., koloproktol.* 2016; 26 (4): 71–102.
3. Van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE et al. Liver Transplantation in Adults. *Hepatology.* 1982; 2 (5): 637–640. doi: 10.1002/hep.1840020517.
4. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (8): 888–908.
5. Burra P, Freeman R. Trends in liver transplantation 2011. *J Hepatol.* 2012; 56 (1): 101–111. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60011-7.
6. Ravaioli M, Grazi GL, Dazzi A et al. Survival benefit after liver transplantation: a single European center experience. *Transplantation.* 2009; 88 (6): 826–834. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b26807.
7. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A et al. Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver Int.* 2017; 37 (3): 317–327. doi: 10.1111/liv.13255.
8. Koch DG, Tillman H, Durkalski V et al. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (8): 1199–1206. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.046.
9. Попов АЮ, Лищенко АН, Давыденко МН, Порханов ВА. Анализ осложнений после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015; 17 (2): 107–110. *Popov AY, Lishchenko AN, Davydenko MN, Porkhanov VA.* Analysis of post-liver transplantation complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015; 17 (2): 107–110. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-107-110.

Статья поступила в редакцию 16.03.2020 г.
The article was submitted to the journal on 16.03.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-44-52

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ОБЗОР)

Ш.Р. Галеев¹, Р.Х. Галеев^{2, 3}, М.И. Хасанова^{2, 3}, С.В. Готье^{4, 5}

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

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить клиническую эффективность и результаты трансплантаций почек, выполненных с применением альтернативного протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на «двойной» индукции.

Материалы и методы. В исследовании были изучены 296 случаев трансплантаций почек, выполненных у 295 пациентов за период с 01.01.2004 по 31.12.2018. Исходя из режима индукционной иммуносупрессивной терапии пациенты были разделены на две группы. В группу № 1 вошли пациенты, которым трансплантация проводилась в период с 01.01.2004 по 30.06.2013 и у которых применялся стандартный протокол индукции иммуносупрессии. В группу № 2 вошли пациенты, операции которым выполнены в период с 01.07.2013 по 31.12.2018 и получавшие анализируемый протокол «двойной» индукции. Способ разделения пациентов на указанные группы связан с рутинным внедрением анализируемого протокола в трансплантационном центре с 01.07.2013. **Результаты.** Выживаемость трансплантатов и реципиентов почки на всех сроках наблюдения выше в группе пациентов, получавших протокол иммуносупрессивной терапии, основанной на «двойной» индукции, по сравнению со стандартной. Исследуемый протокол обеспечивает изначально лучшую и стабильную функцию почечного трансплантата по сравнению со стандартной терапией, что особенно ценно в центрах, испытывающих сложности в оценке предтрансплантационного иммунологического риска. В большей степени преимущество в выживаемости реципиентов и трансплантатов при применении анализируемого протокола отмечается при трансплантации почки от посмертного донора. **Заключение.** Положительные результаты ретроспективного анализа исследуемого протокола делают обоснованным планирование проведения проспективного рандомизированного исследования.

Ключевые слова: трансплантация почки, индукционная терапия, иммуносупрессивная терапия.

Для корреспонденции: Галеев Шамиль Ринатович. Адрес: 404120, Волгоградская область, Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86.

Тел. (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taor_su@outlook.com

Corresponding author: Shamil Galeev. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation.
Tel. (917) 237-16-50. E-mail: namerec_taor_su@outlook.com

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDUCTION IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY PROTOCOLS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS (RETROSPECTIVE REVIEW)

Sh.R. Galeev¹, R.Kh. Galeev^{2, 3}, M.I. Khasanova^{2, 3}, S.V. Gautier^{4, 5}

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

² Kazan State Medical Academy, Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

⁴ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the clinical efficacy and outcomes of kidney transplants performed using an alternative immunosuppressive therapy protocol that is based on double induction. **Materials and methods.** We examined 296 cases of kidney transplants performed in 295 patients between January 1, 2004 and December 31, 2018. Based on induction immunosuppressive therapy regimen, the patients were divided into two groups. Group 1 included patients who underwent transplantation from January 1, 2004 to June 30, 2013 and who used the standard induction immunosuppression protocol. Group 2 included patients who did transplant surgeries between the period January 7, 2013 and December 31, 2018 and who received the “double” induction protocol being analyzed. The method of dividing patients into these groups is associated with routine implementation of the analyzed protocol at the transplantation center since July 1, 2013. **Results.** Graft and recipient survival rates at all follow-up periods were higher in the group of patients who received the “double” induction immunosuppressive protocol than in the standard group. The studied protocol provides initially better and more stable graft function than in standard therapy. This is especially valuable in centers experiencing difficulties in assessing pre-transplant immunological risk. The graft and recipient survival rates achieved by the analyzed protocol are more pronounced in deceased-donor kidney transplantation. **Conclusion.** Positive results obtained from retrospective analysis of the protocol under study justify a prospective randomized study.

Keywords: *kidney transplantation, recipient survival, immunosuppressive protocols, double induction immunosuppressive therapy.*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время трансплантация почки (ТП) является стандартом лечения терминальной стадии хронической болезни почек (ТХБП), обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов [1]. Принимая во внимание экономическую эффективность ТП по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии, ее эффективное развитие на государственном и региональном уровнях обеспечивает стабильность всей системы здравоохранения, позволяя наиболее рационально использовать источники финансирования [2]. Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной и адьювантной медикаментозной терапии и достигнутый за последние годы значительный прогресс в выживаемости пациентов после трансплантации, у всех реципиентов в отдаленном периоде развивается в той или иной степени выраженности отторжение, в результате которого сокращается длительность функционирования трансплантата [3]. Не менее

важную роль в отдаленной выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов играет исходное состояние донорского органа, степень иммунологической совместимости, длительность холодовой, первичной и продолжительность вторичной тепловой ишемии, тяжесть реперфузионных повреждений [4]. Ряд этих факторов приводят к дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Неспецифические повреждения значительно повышают уровень иммунного ответа, для контроля над которыми требуется увеличение доз ингибиторов кальциневрина (CNI), оказывающих нефротоксическое и дополнительное повреждающее воздействие на почечный трансплантат, снижающие его reparative возможности. В работах продемонстрировано, что отсроченная функция почечного трансплантата ассоциирована с более выраженной частотой развития острой реакции отторжения [5], а стандартные режимы индукции не всегда оказываются оправданными [6]. Эти факторы заставляют искать новые подходы к индукционной иммуносупрессивной те-

рапии (ИИСТ) [7, 8], способствующие уменьшению дополнительных повреждений, обеспечивающие эффективную иммуносупрессию при отсроченном назначении ингибиторов кальциневрина, и надежную, длительную выживаемость пациентов и трансплантатов [9].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и результаты трансплантаций почек, выполненных с применением альтернативного протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на «двойной» индукции.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи.

1. Сравнить результаты выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов в группах, получавших стандартный режим индукции иммуносупрессии и анализируемый протокол «двойной» ИИСТ.
2. Оценить почечную функцию у реципиентов, получавших стандартный и анализируемый протоколы ИИСТ.
3. Определить категорию пациентов, у которых анализируемый протокол позволяет ожидать лучшие результаты по сравнению со стандартным режимом ИИСТ.
4. Установить структуру осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от режима ИИСТ.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в качестве ретроспективного открытого нерандомизированного одноцентрового контролируемого исследования исходов трансплантаций почек в период наблюдения с 01.01.2004 по

30.09.2019. При выполнении работы применялись клиническо-лабораторные и инструментальные методы исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были изучены 296 случаев трансплантаций почек, выполненных у 295 пациентов за период с 01.01.2004 по 31.12.2018 на базе отделения пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (рис. 1). Исходя из цели и задач исследования все пациенты были разделены на две группы. Группы сформированы соответственно режиму ИИСТ. В группу № 1 вошли пациенты, которым трансплантация проводилась в период с 01.01.2004 по 30.06.2013, у которых применялся стандартный протокол индукции иммуносупрессии. В группу № 2 вошли пациенты, операции которым выполнены в период с 01.07.2013 по 31.12.2018 и получившие анализируемый протокол индукции иммуносупрессии. Способ разделения пациентов на указанные группы связан с рутинным внедрением анализируемого протокола в трансплантационном центре с 01.07.2013. Демографические показатели и структура групп представлена в табл. 1.

В группе № 1 иммуносупрессия осуществлялась по протоколу: пульс-терапия метилпреднизолона, базиликсимаб, ингибитор кальциневрина с подбором дозировки по концентрации препарата в крови, препараты микрофеноловой кислоты. Сопроводительная терапия: блокаторы протонной помпы, ганцикловир в дозе, подбираемой по скорости клубочковой фильтрации, с последующей заменой на валганицикловир, ко-тримоксазол. Периоперационная антибактериаль-

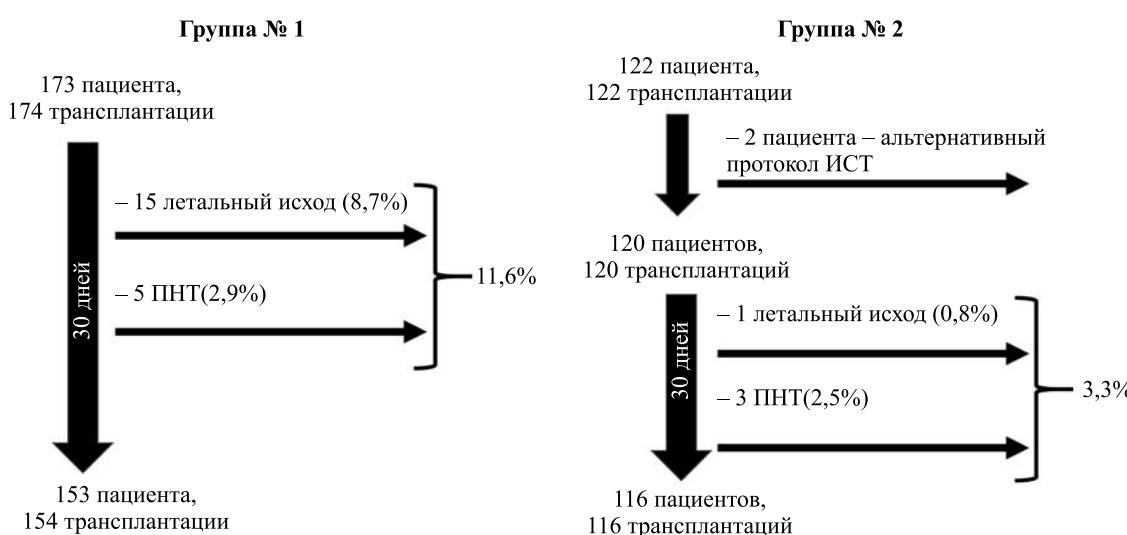


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Таблица 1

Демографические показатели и структура групп
Demographic and group structure

Параметры	Группа № 1	Группа № 2
Период набора	01.01.04–30.06.13	01.07.13–31.12.18
Количество пациентов / трансплантаций, n	173 / 174	120 / 120
Возраст реципиентов (лет)	36 ± 1,0	34,5 ± 1,0
Возраст реципиентов при ТП от приживленного донора (лет)	28,1 ± 1,0	30,6 ± 0,9
Возраст реципиентов при ТП от посмертного донора (лет)	43,1 ± 1,3	43,3 ± 1,7
ТП от приживленного донора / ТП от посмертного донора	0,9 / 1	2,2 / 1
Мужчины / женщины	1,5 / 1	1,7 / 1
Доля диабетической нефропатии в структуре ТХБП (%)	9,8	8,3
Mismatch*	3,9 ± 1,0**	3,4 ± 1,0**

Примечание. * – определялись только антигены по А и В локусу. Распределение органов от посмертных доноров осуществлялось только на основании наилучших совпадений по А, В локусу главного комплекса гистосовместимости и отрицательным результатам Cross match. ** – для анализа Mismatch при родственной трансплантации почки и совпадению по одному антигену по А, В локусам один антиген по Dr локус расценивался как совпадающий, при посмертном донорстве антигены по Dr локусу всегда расценивались как несовпадающие.

Note. * – antigens were determined only by A and B locus. Allocation of organs from deceased donors based on the less mismatches of A, B locus and negative Cross match results. ** – for the Mismatch analysis in cases of related kidney donation and coincidence of one antigen in A and B locus, one antigen in Dr locus was regarded as coinciding, in cases of deceased donation, antigens at the Dr locus always have been regarded as mismatching.

Таблица 2

Протокол медикаментозной терапии пациентов группы № 1
Therapy protocol for patients of group No. 1

Дни	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	...
Метилпреднизолон (мг)	500	500	500	250	250	250	24	24	24	24	24	24	↓
Базиликсимаб (мг)	20		–		20					–			
CNI ингибитор	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Микофенолаты		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	↑↓
Эзомепразол (мг)	40	40	40	40	40					–			
Омепразол (мг)			–			20	20	20	20	20	20	20	+
Ко-тримоксазол (мг)	480	480	480	480	480	480	480	480		480			6 мес.
Ганцикловир / валганцикловир (мг)	250												200 дней
Антибактериальная терапия (амоксициллин / клавулановая кислота)		+	+	+	+	+	+	?	?				–
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–

ная профилактика начиналась за 30 минут до операции и продолжалась до 5–7-х суток (табл. 2).

В группе № 2 иммуносупрессия осуществлялась по протоколу: пульс-терапия метилпреднизолона, базиликсимаб, антитимоцитарный иммуноглобулин. С четвертых суток пациенты переходили на базовую иммуносупрессивную терапию, включавшую в себя метилпреднизолон, ингибитор кальцинеурина с подбором дозировки по концентрации препарата в крови. Микофеноловую кислоту назначали со дня достижения уровня лейкоцитов выше $4 \times 10^9/\text{л}$. Со проводительная терапия была схожей и отличалась применением микафунгина (табл. 3).

Пациенты обеих групп были отслежены по их исходам на 30.09.2019, проведен анализ летальных

исходов, изучены показатели почечной функции реципиентов в течение 12 месяцев после трансплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с тем что для оценки эффективности и безопасности применения исследуемого протокола нами использовался метод ретроспективного анализа, а разделение пациентов про применяемому протоколу ИИСТ осуществлено на основании рутинного применения исследуемого протокола с 01.07.2013, нами исключены все случаи неблагоприятных исходов, случившиеся в первые 30 дней от проведенной трансплантации. Выбранный подход позволяет минимизировать влияние таких исторически зависимых

Таблица 3

Протокол медикаментозной терапии пациентов группы № 2
Therapy protocol for patients of group No. 2

Сутки	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	...
Метилпреднизолон (мг)		500	250	125	125	125	16	16	16	16	16	16	↓
Базиликсимаб (мг)		20		—		20							—
Хлоропирамин (мг)		20	20	20	20								—
Парацетамол (мг)			500	500	500								—
Антитимоцитарный иммуноглобулин (мг)		50	50	50	50								—
CNI ингибитор				—									↑↓
Микофенолаты				—									↑↓
Эзомепразол (мг)		40	40	40	40	40							—
Омепразол (мг)				—			20	20	20	20	20	20	+
Ко-тримоксазол (мг)		480	480	480	480	480	480	480	480	—	480	—	6 мес.
Ганцикловир / валганцикловир (мг)		250											200 дней
Противогрибковые препараты		+	+	+	+	+							—
Антибактериальные препараты (амоксициллин / клавулановая кислота)		+	+	+	+	+	+	?	?				—
Низкомолекулярные гепарины	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—

факторов, как имеющийся уровень анестезиологического и реанимационного обеспечения, хирургической техники. В полученных результатах (рис. 1) мы видим, что в группе пациентов, получавших стандартный протокол ИИСТ, неблагоприятные события, связанные со смертью или потерей транспланта в тридцатидневный период от трансплантации, составили 11,6%, а в исследуемой группе – 3,3%. В результате количество наблюдений, продолживших исследование в первой и второй группе, составило 153 и 116 пациентов соответственно.

Для оценки эффективности применяемых протоколов иммуносупрессивной терапии по данной генеральной совокупности были построены кривые выживаемости пациентов и трансплантатов Каплана–Майера (рис. 2, 3).

Из представленных диаграмм видно, что выживаемость реципиентов и трансплантатов оказывается выше в группе № 2 (при применении протокола ИИСТ, основанной на «двойной» индукции), при разнице в пользу исследуемого протокола к трем годам наблюдения в 4 и 10% соответственно. От-

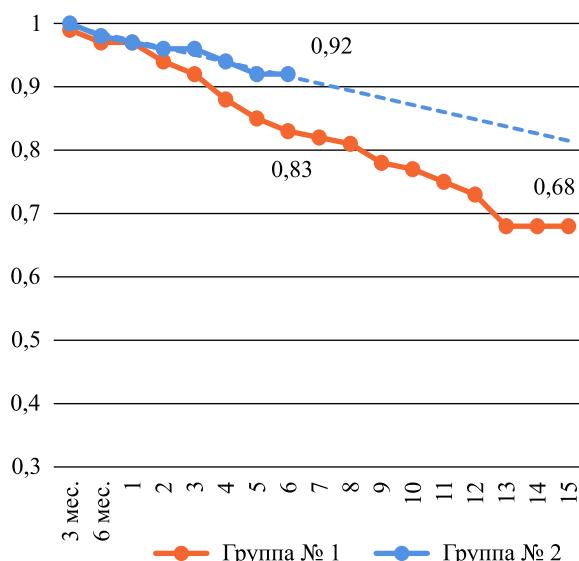


Рис. 2. Выживаемость реципиентов

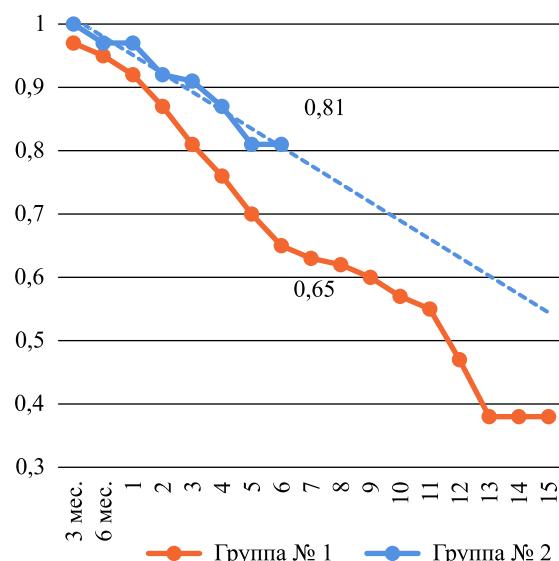


Fig. 2. Recipients survival

Рис. 3. Выживаемость трансплантатов

Fig. 3. Transplant survival

носительная неоднородность сравниваемых групп, заключающаяся в разном соотношении количества трансплантаций, выполненных от живого родственного и от посмертного донора, обусловила необходимость раздельно проанализировать результаты выживаемости реципиентов в зависимости от источника донорского органа (рис. 4, 5).

При сравнении этих данных на протяжении 6 лет после проведенной операции видно, что различия в исходах при приживленном донорстве в сроках до 36 месяцев несущественны, в то время как при трансплантации почки от посмертного донора к 36 месяцам наблюдения достигается положительный эффект с разницей более чем 10% для пациентов и 20% для трансплантатов в пользу анализируемого протокола. Эти данные позволяют сделать предположение: исследуемый протокол тем более эффективен, чем

более остро компрометирован донорский орган и чем выше несовместимость по системе HLA, что типично для посмертного донорства.

Для решения задачи с оценкой влияния используемого протокола на почечную функцию был проведен анализ показателей уровня креатинина сыворотки крови у реципиентов почечного трансплантата, получивших орган от приживленного донора в период от 3 до 12 месяцев (рис. 6).

Как видно из полученных данных, на сроке до одного года почечная функция оказывалась лучше при применении анализируемого протокола, демонстрируя меньшие показатели средних значений уровня креатинина у реципиентов и меньшую степень разброса данного показателя. Аналогичные результаты были получены и в отношении реципиентов, получивших орган от посмертного донора (рис. 7).

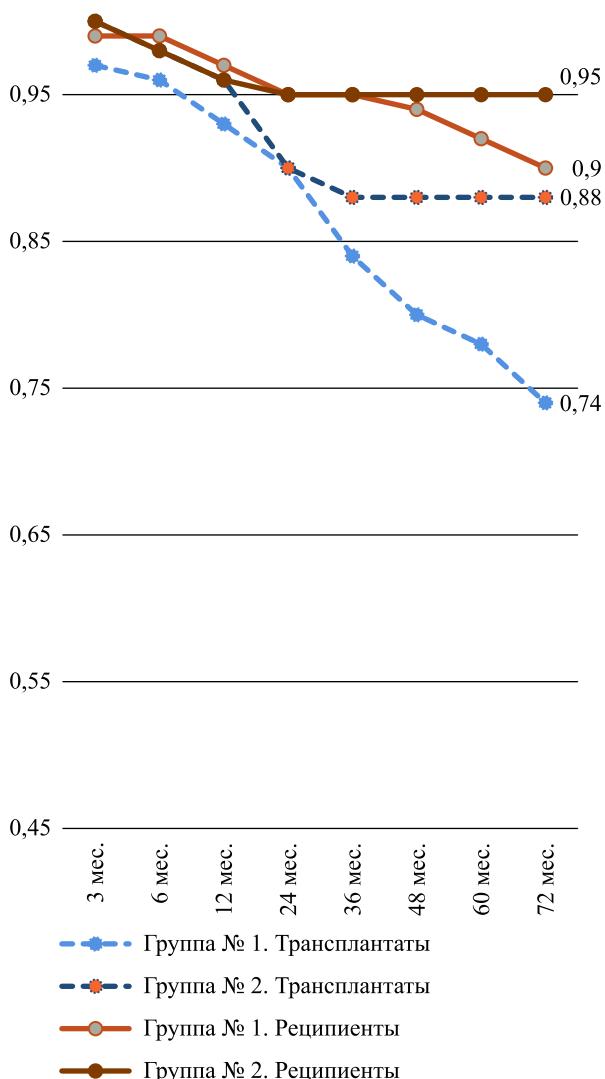


Рис. 4. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при ТП от приживленного донора

Fig. 4. Recipients and transplants survival after transplantation from alive donor

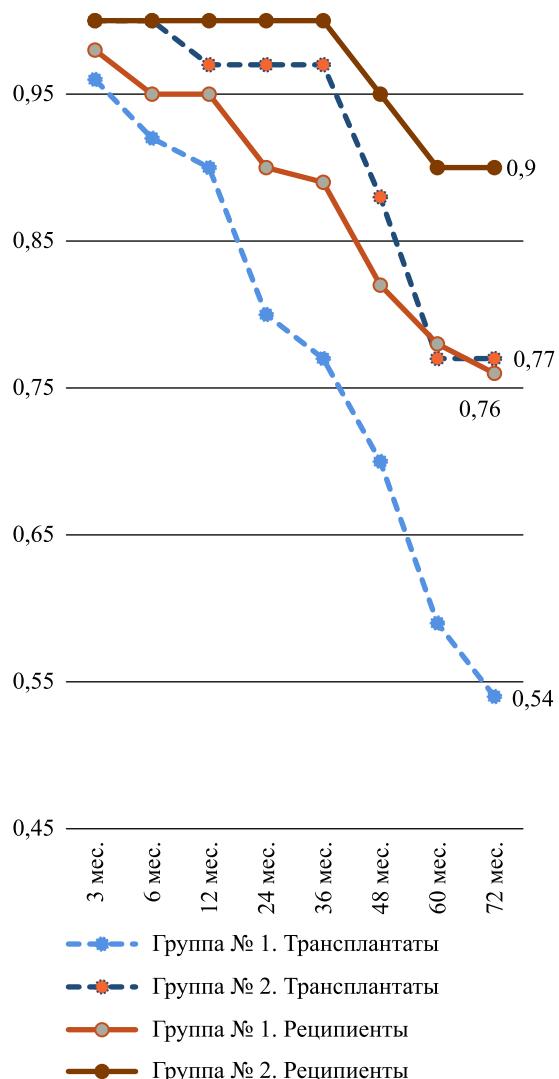


Рис. 5. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при ТП от посмертного донора

Fig. 5. Recipients and transplants survival after transplantation from deceased donor

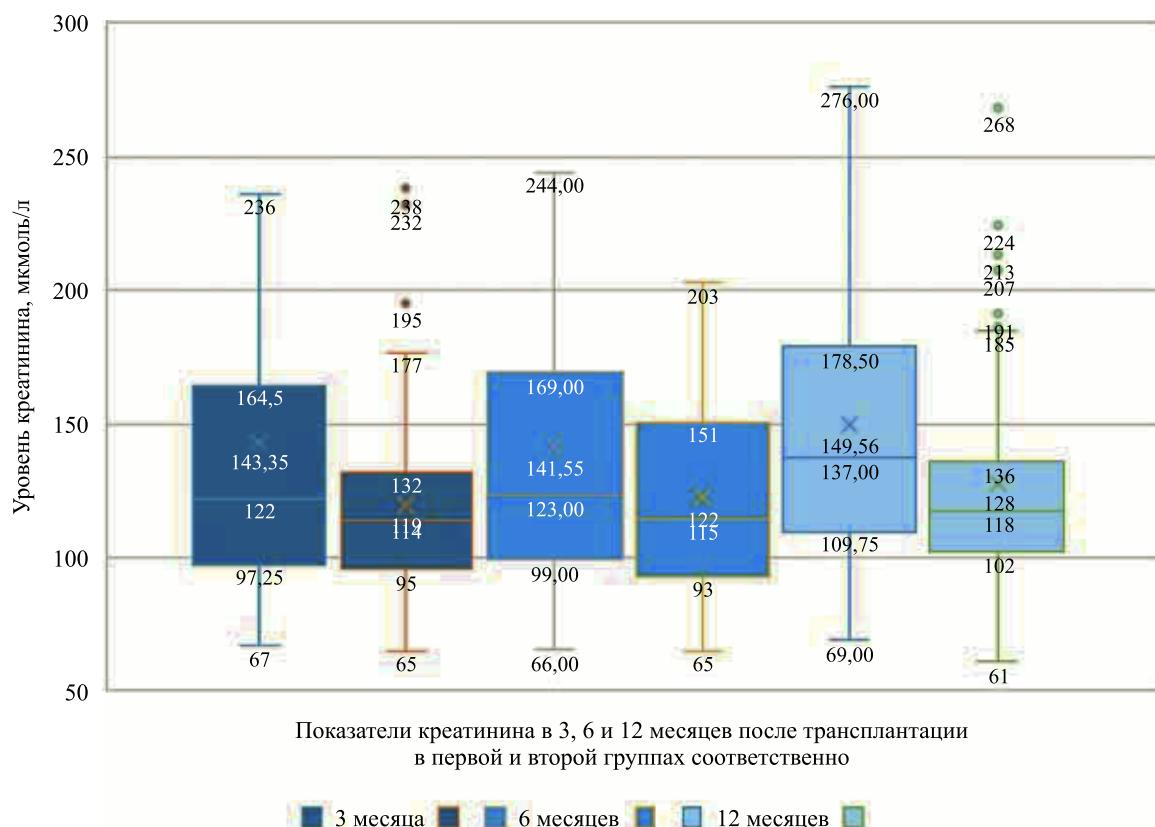


Рис. 6. Почечная функция у реципиентов почки, полученной от приживленного донора

Fig. 6. Renal function in kidney recipients from alive donors

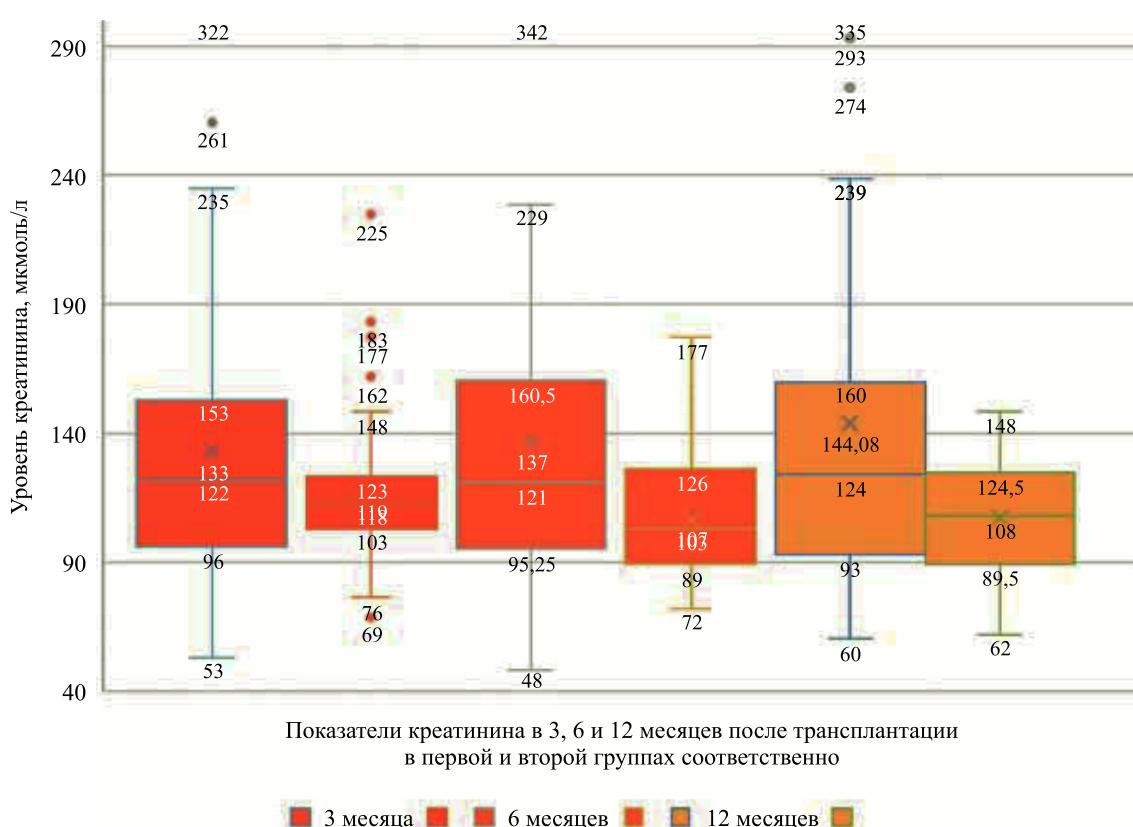


Рис. 7. Почечная функция у реципиентов почки, полученной от посмертного донора

Fig. 7. Renal function in kidney recipients from deceased donors

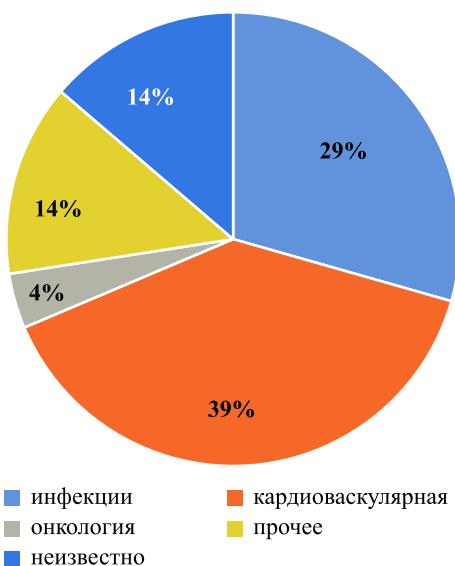


Рис. 8. Структура летальности в группе № 1 (n = 51)

Fig. 8. The structure of mortality in group No. 1 (n = 51)

За весь период наблюдения за реципиентами, включая первые 30 дней после трансплантации, в первой группе умер 51 пациент, во второй 8. В структуре летальности среди пациентов, получивших стандартный протокол ИИСТ, основную долю составила кардиоваскулярная патология (рис. 8), а в группе исследуемого протокола – инфекционные осложнения (рис. 9).

Превалирование инфекционных осложнений в группе исследуемого протокола ИИСТ, вероятно, связано с меньшей продолжительностью наблюдения за этими пациентами, при абсолютных значениях 15 случаев в группе стандартной ИИСТ против 5 в исследуемой группе.

На основании полученных данных можно высказать предположение, что наблюдаемые результаты в группе пациентов, получивших анализируемый протокол, достигаются за счет следующих факторов: а) истощение лейкоцитарного звена, приводящее к снижению выраженности иммунологического ответа в раннем послеоперационном периоде; б) выраженная индукция иммunoупрессии дает возможность отсрочить назначение СНІ и поддерживать их более низкую концентрацию в последующем, уменьшая тем самым негативное нефротоксическое влияние данного класса препаратов на почечный трансплантат; в) на фоне истощения наиболее активно реагирующих на антигены донора лимфоцитов базиликсимаб предполагает надежную блокаду рецепторов к интерлейкину-2 у вновь созревающих и рекрутируемых CD4+-лимфоцитов.

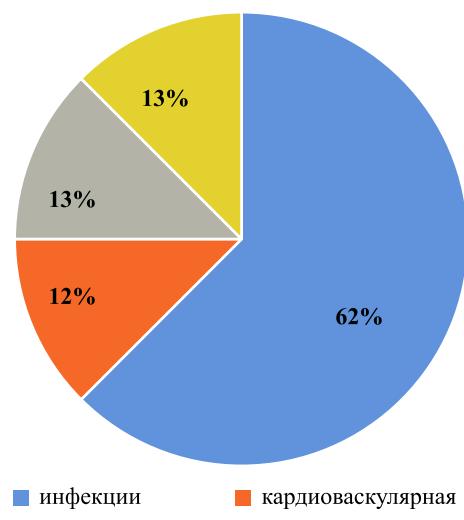


Рис. 9. Структура летальности в группе № 2 (n = 8)

Fig. 9. The mortality structure in group No. 2 (n = 8)

ВЫВОДЫ

1. Выживаемость трансплантов и реципиентов почки на всех сроках наблюдения выше в группе пациентов, получавших протокол иммunoупрессивной терапии, основанный на «двойной» индукции, по сравнению со стандартным.
2. Протокол иммunoупрессии, основанный на «двойной» индукции, обеспечивает изначально лучшую и стабильную функцию почечного трансплантата по сравнению со стандартной терапией, что особенно ценно для центров, испытывающих сложности в оценке предтрансплантационного иммунологического риска (это делает возможным пролонгацию периода полужизни трансплантата в группе № 2 до 5 лет по сравнению с группой № 1).
3. В большей степени преимущество в выживаемости реципиентов и трансплантов при применении анализируемого протокола отмечается при трансплантации почки от посмертного донора.
4. В структуре летальности реципиентов почки, получавших анализируемый протокол ИИСТ, в относительных величинах превалируют инфекционные осложнения, что, вероятно, обусловлено меньшим сроком наблюдения за данной группой, и возможно, требует оценки целесообразности снижения базовой иммunoупрессии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской

- науке. *Вестник трансплантиологии и искусственных органов*. 2017; 3: 10–32. Gautier SV. Transplantologiya XXI veka: vysokie tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoy nauke. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 3: 10–32.
2. Шилов ЕМ, Котенко ОН, Шилова ММ, Мильчаков КС, Габаев МА, Хальфин РА. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015-го по 2019 г. *Клиническая нефрология*. 2020; 1: 6–14. Shilov EM, Kotenko ON, Shilova MM, Mil'chakov KS, Gabaev MA, Khal'fin RA. Sostoyanie nefrologicheskoy sluzhby: zamestitel'naya pochechnaya terapiya v Rossiskoy Federatsii v period s 2015-go po 2019 g. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2020; 1: 6–14.
 3. Суслов ДН. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантиология*. 2018; 1: 42–49. Suslov DN. Osnovnye printsipy immunosupressivnoy terapii posle transplantatsii pochki. *Transplantologiya*. 2018; 1: 42–49.
 4. Данович ГМ. Трансплантация почки (перевод с английского под ред. Я.Г. Мойсяка.). М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. 848 с. Danovich GM. Transplantatsiya pochki (perevod s angliyskogo pod red. Ya.G. Moysyuka.). M.: GOETAR-Media, 2013. 848.
 5. Райнене Т, Асакиене Е, Зельвис А, Трофименко ИИ. Влияние отсроченной функции трансплантата на выживаемость в течение года после трансплантации. *Нефрология*. 2005; 4: 63–66. Rayniene T, Asakiene E, Zelvis A, Trofimenko II. Vliyanie otsrochennoy funktsii transplantata na vyzhivaemost' v techenie goda posle transplantatsii. *Nefrologiya*. 2005; 4: 63–66.
 6. Hellemans R, Bosmans J-L, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*. 2017 Jan; 17 (1): 22–27.
 7. Пинчук АВ. Индукционная иммуносупрессия при трансплантации почки: Тимоглобулин® (обзор литературы). *Трансплантиология*. 2014; 2: 31–43. Pinchuk AV. Induktsionnaya immunosupressiya pri transplantatsii pochki: Timoglobulin® (obzor literature). *Transplantologiya*. 2014; 2: 31–43.
 8. Арзуманов СВ, Типцов ДВ, Митиш AE, Грамотнев АК. Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки. *Трансплантиология*. 2015; 2: 14–19. Arzumanov SV, Tiptsov DV, Mitish AE, Gramotnev AK. Opyt primeneniya razlichnykh protokolov induksionnoy terapii istoshchayushchimi antitelami pri transplantatsii pochki. *Transplantologiya*. 2015; 2: 14–19.
 9. Brennan DC, Schnitzler MA. Longterm results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med*. 2008; 359 (16): 1736–1738.

*Статья поступила в редакцию 6.05.2020 г.
The article was submitted to the journal on 6.05.2020*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-53-62

ПОКАЗАТЕЛИ МОНОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

Цель. Изучить показатели моноцитарного звена иммунитета у пациентов после трансплантации почки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата. **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов, которым была выполнена пересадка почки. Определяли концентрацию креатинина, мочевины, цистатина С. Среди CD14⁺-моноцитов выделяли CD14^{+mid/high} и CD14^{+low} с определением для каждой из субпопуляций количества клеток, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD86. Иммунологическое обследование проводили перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 30, 90, 180 и 360-е сутки после операции. **Результаты.** До трансплантации и в ранний посттрансплантационный период (первые 3 месяца) выявлен значимый дисбаланс двух субпопуляций моноцитов. К 6 месяцам наблюдения отмечается нормализация процентного отношения CD14⁺-клеток. Динамика субклассов моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86, в посттрансплантационном периоде несколько отличается от динамики общего количества данных моноцитов, но к 6 месяцам наблюдения данные показатели нормализовались относительно группы здоровых лиц (CD14^{+mid/high}CD86⁺ p₁₈₀ = 0,079; CD14^{+low}CD86⁺ p₁₈₀ = 0,789). Уровень CD14^{+low}CD64⁺ был значимо больше в группе реципиентов почечного трансплантата относительно группы сравнения весь период наблюдения (p₀ = 0,0006, p₁ = 0,0001, p₇ = 0,005, p₃₀ = 0,005, p₉₀ = 0,007, p₁₈₀ = 0,0002, p₃₆₀ = 0,001), в то время как количество CD14^{+mid/high}CD64⁺ до 180-х суток не имело значимой разницы с группой сравнения (p₀ = 0,561, p₁ = 0,632, p₇ = 0,874, p₃₀ = 0,926, p₉₀ = 0,912), с последующим значимым ростом к 360-м суткам наблюдения (p₁₈₀ = 0,01, p₃₆₀ = 0,003). Определена отрицательная связь между уровнем CD14^{+low}CD86⁺ на 0-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки (r = -0,4; p = 0,008 и r = -0,34; p = 0,042 соответственно), цистатином С на 7-е сутки (r = -0,57; p = 0,014). Также отрицательная связь была выявлена между CD14^{+low}CD86⁺ на 1-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки (r = -0,4; p = 0,005 и r = -0,39; p = 0,02 соответственно). Выявлена положительная корреляция между показателем субпопуляции CD14^{+low}CD64⁺ на 0-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки (r = 0,54; p = 0,008 и r = 0,6; p = 0,008 соответственно), а также между количеством CD14^{+low}CD64⁺ на 1-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки (r = 0,55; p < 0,0001 и r = 0,58; p = 0,004 соответственно). Между CD14^{+mid/high}CD64⁺ на 0-е сутки выявлена обратная, а на 7-е сутки положительная корреляция с уровнем цистатина С на 360-е сутки (r = -0,85; p = 0,015 и r = 0,50; p = 0,016 соответственно). **Заключение.** Перед операцией уровень CD14^{+mid/high}, CD14^{+mid/high}CD86⁺, CD14^{+low}CD86⁺ был снижен, а CD14^{+low}, CD14^{+mid/high}CD64⁺, CD14^{+low}CD64⁺ повышен. К 6-му месяцу все указанные субпопуляции, за исключением CD14^{+mid/high}CD64⁺, достигли показателей здоровых людей. Наличие прямых связей количества субпопуляций CD14^{+mid/high}, CD14^{+low}CD64⁺, CD14^{+mid/high}CD86⁺, CD14^{+mid/high}CD64⁺ и обратных корреляций CD14^{+low}, CD14^{+low}CD86⁺ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования может быть использовано для прогноза поздней функции почечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, CD14⁺-моноциты.

Для корреспонденции: Зыблева Светлана Валерьевна. Адрес: 246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ильича, д. 290. Тел. +375-232-38-99-09, Velcom +375 (44) 547-69-85. E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

Corresponding author: Svetlana Zybleva. Address: 290, Ilyicha str., Gomel, 246000, Belarus. Tel. +375-232-38-99-09, Velcom mobile +375 (44) 547-69-85. E-mail: zyb-svetlana@yandex.ru

INDICATORS OF MONOCYTE-DERIVED COMPONENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH SATISFACTORY RENAL GRAFT FUNCTION

S.V. Zybleva, S.L. Zyblev

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Objective: to study the indicators of the monocyte-derived component of the immune system in kidney transplant recipients with satisfactory early and delayed renal transplant function. **Materials and methods.** The study involved 76 kidney transplant recipients. Concentrations of serum creatinine (sCr), serum urea (sUr) and serum cystatin C (sCysC) were measured. CD14^{+mid/high} and CD14^{+low} were isolated from CD14⁺ monocytes. CD64- and CD86-expressing cell counts were determined for each subpopulation. Immunological examination was performed before surgery, as well as at days 1, 3, 7, 30, 90, 180 and 360 after surgery. **Results.** There was significant imbalance between the two monocyte subpopulations before transplantation and in the early post-transplant period (first 3 months). By the end of a 6-month follow-up period, the percentage of CD14⁺ cells had normalized. The dynamics of the subclasses of CD86-expressing monocytes in the post-transplant period is somewhat different from the dynamics of the total count for these monocytes. However, by the end of a 6-month follow-up period, these biomarkers returned to normal for the group of healthy individuals (CD14^{+mid/high}CD86⁺ p₁₈₀ = 0.079; CD14^{+low}CD86⁺ p₁₈₀ = 0.789). CD14^{+low}CD64⁺ level was significantly higher in the kidney transplant group than in the control group during the entire follow-up period (p₀ = 0.0006, p₁ = 0.0001, p₇ = 0.005, p₃₀ = 0.005, p₉₀ = 0.007, p₁₈₀ = 0.0002, p₃₆₀ = 0.001). On the other hand, CD14^{+mid/high}CD64⁺ count for up to 180 days was not significantly different from that of the control group (p₀ = 0.561, p₁ = 0.632, p₇ = 0.874, p₃₀ = 0.926, p₉₀ = 0.912), with subsequent significant increase by day 360 of follow-up (p₁₈₀ = 0.01, p₃₆₀ = 0.003). We observed a negative correlation between CD14^{+low}CD86⁺ level at day 0 and sCr levels at day 7 (r = -0.4; p = 0.008) and day 360 (r = -0.34; p = 0.042) and sCysC level at day 7 (r = -0.57; p = 0.014). A negative correlation was also found between CD14^{+low}CD86⁺ at day 1 and sCr levels at day 7 (r = -0.4; p = 0.005) and day 360 (r = -0.39; p = 0.02). There was positive correlation between the CD14^{+low}CD64⁺ subpopulation index at day 0 and sCr (r = 0.54; p = 0.008) and sCysC (r = 0.6; p = 0.008) levels at day 7, and also between the CD14^{+low}CD64⁺ count at day 1 and sCr (r = 0.55; p < 0.0001) and sCysC (r = 0.58; p = 0.004) levels at day 7. CD14^{+mid/high}CD64⁺ at day 0 negatively correlated with sCysC level at day 360 (r = -0.85; p = 0.015), while CD14^{+mid/high}CD64⁺ at day 7 positively correlated with sCysC level at day 360 (r = 0.50; p = 0.016). **Conclusion.** Before transplant surgery, CD14^{+mid/high}, CD14^{+mid/high}CD86⁺, and CD14^{+low}CD86⁺ counts were reduced, while those of CD14^{+low}, CD14^{+mid/high}CD64⁺ and CD14^{+low}CD64⁺ were increased. By the 6-month follow-up, all these subpopulations except CD14^{+mid/high}CD64⁺ had reached values for healthy people. Positive correlation between CD14^{+mid/high}, CD14^{+low}CD64⁺, CD14^{+mid/high}CD86⁺, CD14^{+mid/high}CD64⁺ counts in the early post-transplant period and sCr/sCysC levels in long-term follow-up, as well as negative correlation between CD14^{+low}, CD14^{+low}CD86⁺ counts in the early post-transplant period and sCr/sCysC levels in long-term follow-up can serve as a predictor of renal graft function.

Keywords: *kidney transplantation, CD14⁺ monocytes*.

ВВЕДЕНИЕ

Посттрансплантационный иммунологический мониторинг реципиентов почечного трансплантата имеет важное значение для улучшения результатов трансплантации. Однако влияние множества факторов на иммунный ответ реципиента затрудняет интерпретацию результатов иммунологического обследования. Особенно остро возникает данная проблема при решении вопросов, касающихся оценки эффективности и токсичности иммуносупрессивной терапии, прогноза функции почечного трансплантата, коррекции вторичного иммунодефицита у данных пациентов при развитии частых и тяжелых инфекционных осложнений, злокачественных новообразований.

Как известно, у пациентов в посттрансплантационном периоде имеют место нарушения основ функционирования как системы приобретенного иммунитета, так и врожденного иммунитета, связанного с клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы. В связи с этим изучение особенностей субпопуляционного состава моноцитов периферической крови у пациентов с «нормально» протекающим посттрансплантационным периодом представляется вполне логичным и оправданным.

Моноциты являются важным типом клеток для изучения асептического воспаления, возникающего в почечном трансплантате при реперфузии. В зависимости от экспрессии высокоаффинного рецептора к липополисахариду (ЛПС) (CD14) принято

выделять классические субпопуляции моноцитов CD14⁺, переходные CD14⁺CD16⁺ и неклассические CD14^{+high}CD16⁺. Как известно, CD14^{+high}-моноциты принято относить к «классическим», представляющим более многочисленную популяцию менее зрелых клеток, а CD14^{+low} – к «провоспалительным» [1]. Субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии молекул, опосредующих распознавание, фагоцитоз и представление антигенов, что обуславливает их функциональные особенности. Хотя роли различных субпопуляций моноцитов четко не определены, неклассические моноциты обладают как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами, тогда как классические и промежуточные играют главную роль в фагоцитозе и воспалении [2–4].

Классические моноциты CD14⁺CD16⁻ составляют около 80–85% всей популяции моноцитов. Данная субпопуляция моноцитов отличается выраженной фагоцитарной активностью, в том числе опсонизированных компонентами комплемента, обусловленной экспрессией скавенджер-рецепторов, рецептора CD11b/CD18 (CR3) [5, 6]. Также субпопуляция CD14⁺CD16⁻ экспрессирует высокоаффинный рецептор CD64, который у неактивированных клеток связан с иммуноглобулином G. Рецептор CD64 также ассоциирован с рецептором к интерферону (IFN γ). В свою очередь наличие связи CD64–IgG поддерживает сигнальные пути в преактивированном состоянии и обеспечивает быстрое проведение сигнала при связывании с рецептором IFN γ [1, 7, 8]. За счет менее выраженной экспрессии HLA-DR и костимуляторных молекул CD80 и CD86 данная субпопуляция моноцитов обладает менее важными свойствами антигенпрезентации по сравнению с остальными субпопуляциями [5].

Две остальные группы моноцитов относятся к минорным субпопуляциям. Переходные моноциты CD14⁺CD16⁺ образуются в результате активации и дифференцировки классических моноцитов [5]. На поверхности данных клеток экспрессируются рецепторы CD64 и CD16, CD14 и TLR, HLA-DR и костимуляторных молекул. В связи с этим их основные функции – это IgG-опосредованный фагоцитоз, антигенпрезентация, распознавание PAMP и синтез цитокинов [5, 6, 9].

В свою очередь экспрессия скавенджер-рецепторов и CR3 на переходных моноцитах менее плотная, чем на классических [6].

С минимальной плотностью CD14⁺ и скавенджер-рецепторы экспрессируют неклассические моноциты, что снижает их роль в распознавании комплекса ЛПС + ЛПС-связывающий белок и элиминации апоптотических клеток. Однако неклассические моноциты с максимальной плотностью экспрессируют HLA-DR и костимуляторные молекулы, вследствие

чего антигенпрезентация является одной из основных их функций [5, 6].

В нашем исследовании мы изучили особенности фенотипа субпопуляций моноцитов у пациентов после трансплантации почки, определили взаимосвязи между содержанием моноцитов в периферической крови и показателями, отражающими функцию почечного трансплантата при удовлетворительном течении посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»), Гомель, Республика Беларусь. В исследовании участвовали реципиенты почечного трансплантата (РПТ), которым выполнена пересадка почки по поводу хронической болезни почек 5-й стадии в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Была сформирована группа обследуемых из 76 человек (основная группа), соответствующих следующим критериям: первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия в течение первых 12 месяцев наблюдения; удовлетворительная функция почечного трансплантата на 7-е сутки и в течение первых 12 месяцев.

Всем пациентам определяли концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, цистатина C, а также проводили иммунологическое обследование перед операцией, на 1-е, 3-и, 7, 30, 90, 180 и 360-е сутки после операции.

Мужчин в данной группе было 49 (64,47%), женщин – 27 (35,53%). Средний возраст (Me) составил $46,89 \pm 1,37$ [44,16; 49,63] года. До трансплантации 76,32% пациентов находились на программируемом гемодиализе и 23,68% – на перitoneальном диализе. Среднее время холодовой ишемии $11,87 \pm 0,43$ часа. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

При уровне креатинина на 7-е сутки после операции ниже 300 мкмоль/л функцию считали первичной – первичная функция трансплантата (ПФТ), при значениях, равных или превышающих 300 мкмоль/л, и при наличии показаний к диализу на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ) [10]. Удовлетворительная функция почечного трансплантата через год характеризовалась уровнем креатинина крови ниже 150 мкмоль/л, а также отсутствием эпизодов отторжения трансплантата и необходимости в диализе на первом году наблюдения [11].

В качестве группы сравнения участвовали 90 практически здоровых пациентов. Срок посттранспланационного наблюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Пациенты получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами, ингибиторы кальциневрина в сочетании с миофенолатом (89,5%) или азатиоприном (10,5%), а также кортикостероиды. Моноклональные анти-CD25-антитела вводились дважды в дозе 20 мг – в 0-е и 4-е сутки. 73,7% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 26,3% – тациримус.

Иммунологическое обследование реципиентов проводили на проточном цитофлуориметре FacsCanto II (Becton Dickinson and Company, BD Biosciences, США) в комплекте со станцией пробоподготовки с применением моноклональных антител к CD14PC7, CD64FITC, CD86PE (Beckman Coulter, США) моно-, двух- и шестипараметрического анализа согласно инструкции производителя с применением многократного поступательного гейтирования.

Определение относительного и абсолютного количества субпопуляций моноцитов

Забор крови производили из локтевой вены, в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Для определения экспрессии поверхностных маркеров моноцитов методом проточной цитометрии производили пробоподготовку по безотмычной технологии. К 100 мкл крови добавляли моноклональные антитела CD14PC7, CD64FITC, CD86PE (Beckman Coulter, США) в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем. Инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре. Для лизиса эритроцитов ис-

пользовали лизирующий раствор OptiLyse B. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США). Накапливали до 20 000 событий. Популяцию моноцитов определяли как CD14⁺-клетки. В зависимости от плотности экспрессии CD14 среди CD14⁺-моноцитов выделяли две субпопуляции: CD14^{+mid/high} (классические), CD14^{+low} (неклассические). Для каждой из субпопуляций определяли относительное количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD64 и CD86. Для вычисления абсолютного содержания данных субпопуляций использовали данные общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – M [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann–Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмана (Spearman Rank Order Correlations). Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе биохимических показателей ренальной функции получены результаты, представленные в табл. 1.

При исследовании показателей моноцитов периферической крови реципиентов почечного трансплантата, экспрессирующих на своей поверхности основной дифференцирующий маркер – рецептор к липополисахариду CD14, определялось четкое разде-

Таблица 1

Биохимические показатели ренальной функции у реципиентов почечного трансплантата (Me [Q25; Q75])

Biochemical parameters of renal function in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группа	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Цистатин С, мг/л
РПТ0	19,2 [16,8; 22,2]	649,50 [569,0; 927,5]	5,94 [3,71; 6,39]
РПТ1	17,0 [15,0; 21,9]	466,5 [354,0; 616,5]*	2,51 [1,99; 3,77]*
РПТ7	10,35 [7,8; 14,5]*	148,0 [114,0; 196,5]*	1,33 [1,19; 1,92]*
РПТ30	10,7 [8,1; 13,4]*	115,0 [102,0; 136,0]*	1,37 [1,22; 1,75]*
РПТ90	8,2 [6,5; 10,1]*	99,0 [86,0; 129,5]*	1,46 [1,23; 1,68]*
РПТ180	8,2 [6,1; 10,0]*	106,0 [86,0; 125,0]*	1,49 [1,16; 1,77]*
РПТ360	7,2 [5,9; 10,6]*	106,5 [84,0; 130,0]*	1,51 [1,26; 1,72]*

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с дооперационным уровнем.

Note. * – p < 0,05 compared to preoperative level.

ление моноцитов на две субпопуляции: CD14^{+mid/high} и CD14^{+low} (табл. 2 и 3).

В группе РПТ до трансплантации уровень CD14^{+low} был значимо выше, чем в группе сравнения

($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0003$). Была отмечена отрицательная тенденция динамики данной субпопуляции на 1-е сутки относительно дооперационного уровня ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$) и достижение резуль-

Таблица 2

Показатели субпопуляций CD14^{+low}-моноцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Indices of CD14^{+low} monocyte subpopulations in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группы	Ед. изм.	Субпопуляции моноцитов		
		CD14 ^{+low}	CD14 ^{+low} CD86 ⁺	CD14 ^{+low} CD64 ⁺
ГС	отн х %	3,7 [1,9; 5,5]	93,80 [88,2; 96,4]	82,00 [50,0; 91,3]
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,02]	0,008 [0,006; 0,019]
РПТ0	отн х %	7,50 [6,52; 8,04]*	78,27 [69,19; 90,36]*	96,14 [94,69; 97,59]*
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,02]	0,011 [0,011; 0,026]	0,016 [0,014; 0,032]
РПТ1	отн х %	3,2 [2,28; 3,74]**	58,53 [48,7; 66,85]*	96,46 [94,69; 98,55]*
	10 ⁹ кл/л	0,01 [0,01; 0,01]	0,004 [0,004; 0,005]	0,007 [0,006; 0,008]
РПТ7	отн х %	5,57 [4,87; 6,39]***	81,43 [72,36; 90,51]*	93,94 [91,69; 95,39]*
	10 ⁹ кл/л	0,03 [0,01; 0,04]	0,021 [0,01; 0,02]	0,024 [0,014; 0,031]*
РПТ30	отн х %	6,08 [5,48; 7,13]***	71,27 [59,92; 75,80]*	96,94 [95,09; 98,39]*
	10 ⁹ кл/л	0,04 [0,02; 0,05]	0,022 [0,017; 0,04]	0,037 [0,018; 0,051]
РПТ90	отн х %	6,68 [6,21; 7,57]***	71,66 [66,36; 79,60]*	93,92 [92,39; 95,21]*
	10 ⁹ кл/л	0,04 [0,03; 0,05]	0,032 [0,02; 0,04]	0,04 [0,028; 0,048]*
РПТ180	отн х %	4,48 [3,43; 5,09]**	91,90 [88,31; 96,24]	97,13 [95,52; 98,18]*
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,016; 0,03]	0,022 [0,018; 0,034]*
РПТ360	отн х %	4,79 [3,15; 7,0]**	85,03 [77,04; 90,12]*	94,96 [92,72; 96,64]*
	10 ⁹ кл/л	0,03 [0,02; 0,04]	0,026 [0,018; 0,04]	0,029 [0,018; 0,043]*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – $p < 0,05$ относительно показателей группы сравнения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с дооперационным уровнем.

Note. Here and in the table 3: * – $p < 0,05$ relative to the matched control group; ** – $p < 0,05$ compared to preoperative level.

Таблица 3

Показатели субпопуляций CD14^{+mid/high}-моноцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Indices of CD14^{+mid/high} monocyte subpopulations in recipients of kidney transplant and comparison group (Me [Q25; Q75])

Группы	Ед. изм.	Субпопуляции моноцитов		
		CD14 ^{+mid/high}	CD14 ^{+mid/high} CD86 ⁺	CD14 ^{+mid/high} CD64 ⁺
ГС	отн х %	95,5 [93,6; 98,1]	98,6 [97,6; 99,6]	97,2 [96,3; 98,5]
	10 ⁹ кл/л	0,42 [0,37; 0,56]	0,41 [0,37; 0,56]	0,41 [0,36; 0,54]
РПТ0	отн х %	92,50 [91,96; 93,48]*	99,40 [99,02; 99,81]*	97,80 [96,22; 99,15]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,37]	0,18 [0,16; 0,43]	0,172 [0,152; 0,43]
РПТ1	отн х %	96,8 [96,26; 97,72]**	98,33 [98,02; 98,75]	97,80 [96,22; 99,15]
	10 ⁹ кл/л	0,39 [0,28; 0,42]	0,36 [0,16; 0,19]	0,52 [0,39; 0,73]
РПТ7	отн х %	94,43 [93,61; 95,13]**	98,83 [98,52; 99,20]	97,56 [96,22; 99,00]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,39]	0,18 [0,16; 0,44]	0,155 [0,08; 0,45]
РПТ30	отн х %	93,92 [92,87; 94,52]**	81,46 [76,42; 90,30]*	97,70 [96,00; 99,17]
	10 ⁹ кл/л	0,29 [0,18; 0,39]**	0,28 [0,14; 0,49]	0,36 [0,16; 0,50]
РПТ90	отн х %	93,32 [92,43; 93,79]***	94,63 [94,24; 95,0]*	97,38 [96,22; 98,95]
	10 ⁹ кл/л	0,18 [0,16; 0,39]	0,17 [0,15; 0,43]	0,179 [0,15; 0,39]
РПТ180	отн х %	95,52 [94,91; 96,58]**	97,19 [95,01; 98,69]	98,86 [98,19; 99,3]*
	10 ⁹ кл/л	0,19 [0,16; 0,39]	0,18 [0,15; 0,45]	0,18 [0,15; 0,45]
РПТ360	отн х %	95,21 [93,0; 96,85]**	97,80 [97,13; 98,57]	99,47 [99,13; 99,7]*
	10 ⁹ кл/л	0,17 [0,15; 0,19]	0,15 [0,15; 0,19]	0,16 [0,16; 0,18]

тата группы сравнения ($p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,289$) с восстановлением и даже значимым превышением контрольного к 7-м суткам ($p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$; $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,038$; $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$).

Некоторое снижение данной субпопуляции мы отметили на 180-е и 360-е сутки, но не ниже показателя группы сравнения ($p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,72$; $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,279$). Что касается сравнения с дооперационным количеством данной субпопуляции и ее относительной динамики, то мы выявили снижение CD14^{+low} -моноцитов на 1-е сутки ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$) и рост данной субпопуляции с 7-х суток ($p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$, $p_{0,180\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$,

$p_{0,360\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,023$). Динамика субпопуляции CD14^{+low} -моноцитов представлена на рис. 1.

CD14^{+low} -моноциты относятся к антигенпрезентирующим, которые отвечают за повышенную продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухолей. Увеличение их количества может служить маркером острых и обострения хронических инфекционных заболеваний [12]. Количество CD14^{+low} -моноцитов в динамике снизилось относительно дооперационного уровня, однако весь период наблюдения мы отмечали превышение уровня в группе сравнения, что объяснимо влиянием комплекса факторов, включающих оперативное вмешательство, антигенный конфликт, иммуносупрессивную терапию.

Моноциты CD14^{+high} принято считать «классическими», представляющими более многочисленную популяцию менее зрелых клеток, осуществляющих противомикробную защиту за счет фагоцитарной активности [13]. В нашем исследовании отмечен сниженный предтрансплантационный уровень субпопуляции $\text{CD14}^{+mid/high}$ ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0005$) (табл. 3, рис. 2).

Начиная с 1-х суток после операции, уровень данной субпопуляции достиг группы сравнения и сохранялся таковым до 3 месяцев наблюдения, кратковременно снизился на 90-е сутки наблюдения и восстановился к 180-м суткам ($p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,207$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,528$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,077$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,003$, $p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,858$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,426$). Хотя относительно дооперационного уровня весь период наблюдения отмечалась значимая тенденция к росту ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$, $p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,0003$, $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,003$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,180\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$, $p_{0,360\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$).

Исходя из полученных результатов, можно констатировать, что до трансплантации и в ранний посттрансплантационный период (первые 3 месяца) выявлен значимый дисбаланс двух субпопуляций моноцитов. К 6-му месяцу наблюдения мы отметили нормализацию процентного отношения CD14^{+} -клеток.

Проведя корреляционный анализ уровня субпопуляций CD14^{+low} и $\text{CD14}^{+mid/high}$ с показателями, характеризующими почечную функцию, мы выявили отрицательную корреляцию относительного количества CD14^{+low} до трансплантации с уровнем креатинина в 1-е сутки ($r = -0,60$; $p = 0,008$) и абсолютным их количеством на 7-е сутки с уровнем креатинина через 1 год ($r = -0,85$; $p = 0,016$). Также высокий уровень CD14^{+low} на 30-е сутки наблюдения отрицательно коррелировал с содержанием цистатина С в крови через год ($r = -0,81$; $p = 0,015$). В свою очередь дооперационный уровень $\text{CD14}^{+mid/high}$ и содержание креатинина

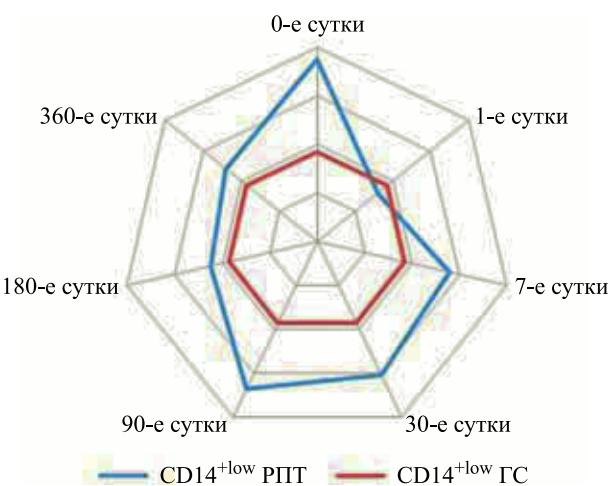


Рис. 1. Динамика CD14^{+low} -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения (ГС)

Fig. 1. Dynamics of CD14^{+low} monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation (CG)

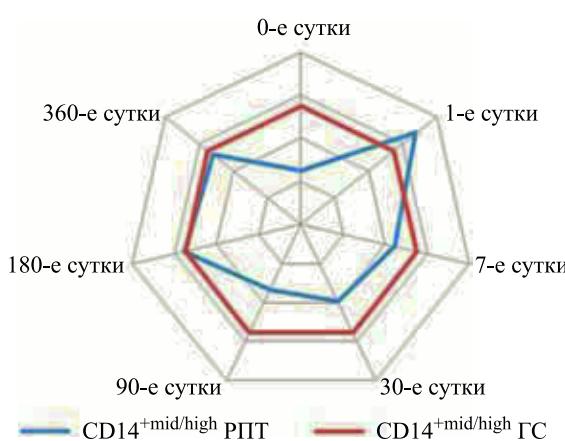


Рис. 2. Динамика $\text{CD14}^{+mid/high}$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 2. Dynamics of $\text{CD14}^{+mid/high}$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

в сыворотке крови в 1-е сутки имели положительную корреляцию ($r = 0,60$; $p = 0,008$), а уровень CD14^{+mid/high} через 1 месяц наблюдения и цистатин С через 1 год имели положительную связь ($r = 0,8$; $p = 0,015$). Таким образом, обратная связь уровня CD14^{+low} и прямая CD14^{+mid/high} на ранних этапах обследования с уровнями креатинина и цистатина С через 12 месяцев наблюдения демонстрируют возможность прогностического использования данных показателей.

Мы проанализировали количество субпопуляций CD14^{+mid/high} и CD14^{+low}, экспрессирующих рецептор CD86, являющийся костимуляционным лигандом молекул CD28 и CD152, взаимодействие между которыми способствует либо позитивной, либо негативной регуляции иммунного ответа [14].

В группе РПТ практически весь период наблюдения, за исключением 180-х суток, был выявлен значимо более низкий уровень субпопуляции CD14^{+low}CD86⁺-моноцитов, чем в группе сравнения ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0004$, $p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} < 0,0001$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0001$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} < 0,0001$, $p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,789$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0006$). Что касается динамики относительно дооперационного уровня, то тенденция к снижению количества CD14^{+low}CD86⁺ сохранялась вплоть до 360-х суток, когда различий с дооперационным периодом выявлено не было ($p_{0,1\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$, $p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,0003$, $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$, $p_{0,180\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,001$, $p_{0,360\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,307$) (рис. 3).

В свою очередь, субпопуляция моноцитов CD14^{+mid/high}CD86⁺ имела менее выраженную динамику и только на 30-е и 90-е сутки значимо снизилась относительно дооперационного уровня ($p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,028$, $p_{0,90\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}} = 0,005$). В группе сравнения количество CD14^{+mid/high}CD86⁺-клеток до трансплантации было несколько выше ($p = 0,02$), но в дальнейшем отмечалось снижение данной субпопуляции и восстановление к 6-му месяцу наблюдения ($p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,528$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,479$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} < 0,0001$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,002$, $p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,079$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,209$) (рис. 4).

Исходя из наблюдаемых результатов, можно констатировать, что динамика двух изучаемых субклассов моноцитов, экспрессирующих рецептор CD86, в посттрансплантионном периоде несколько отличается от динамики общего количества данных моноцитов, но к 6-му месяцу наблюдения произошло не просто восстановление дооперационного уровня, а нормализация данных показателей относительно группы здоровых лиц.

Со стабильным постоянством количество минорной субпопуляции моноцитов, экспрессирующей

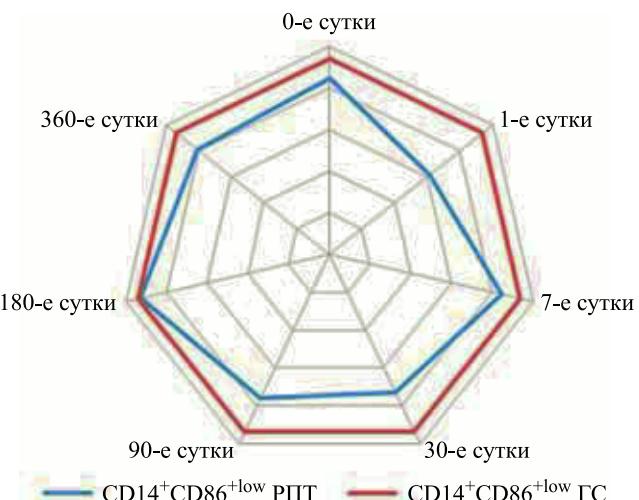


Рис. 3. Динамика CD14^{+low}CD86⁺-моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 3. Dynamics of CD14^{+low}CD86⁺ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

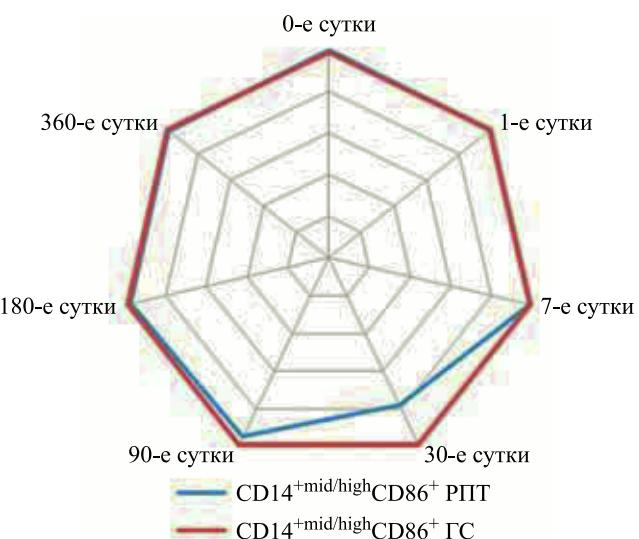


Рис. 4. Динамика CD14^{+mid/high}CD86⁺-моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 4. Dynamics of CD14^{+mid/high}CD86⁺ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

высокоаффинный рецептор к IgG CD14^{+low}CD64⁺, преобладало в группе реципиентов почечного трансплантата относительно группы сравнения весь период наблюдения ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0006$, $p_{1\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0001$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,005$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,005$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,007$, $p_{180\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,0002$, $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}} = 0,001$) (рис. 5).

Некоторое отличие было выявлено в динамике классических моноцитов, экспрессирующих IgG-рецептор. Так, до 180-х суток количество суб-

популяции $CD14^{+mid/high}CD64^+$ не имело значимой разницы с группой сравнения ($p_{Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,561$, $p_{1Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,632$, $p_{7Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,874$, $p_{30Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,926$, $p_{90Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,912$). Затем прогрессивный рост уровня данной субпопуляции привел к максимальному количеству изучаемых клеток на 360-е сутки наблюдения ($p_{180Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,01$, $p_{360Mann-Whitney\ U\ Test} = 0,003$) (рис. 6).

Корреляционный анализ вышеуказанных субпопуляций с показателями функции почечного транспланта выявил следующее. Определена отрицательная

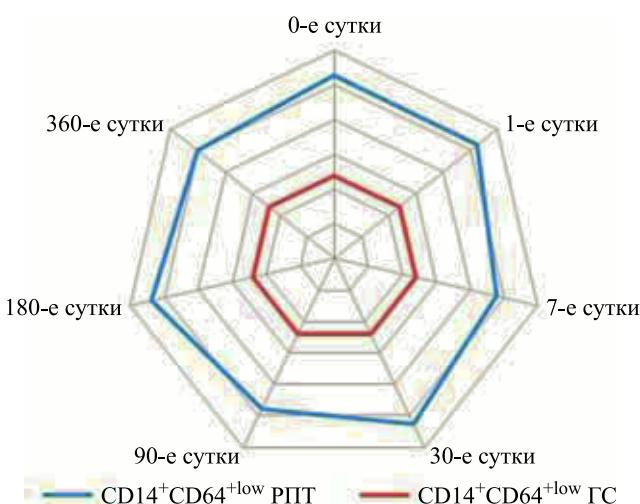


Рис. 5. Динамика $CD14^{+low}CD64^+$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 5. Dynamics of $CD14^{+low}CD64^+$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

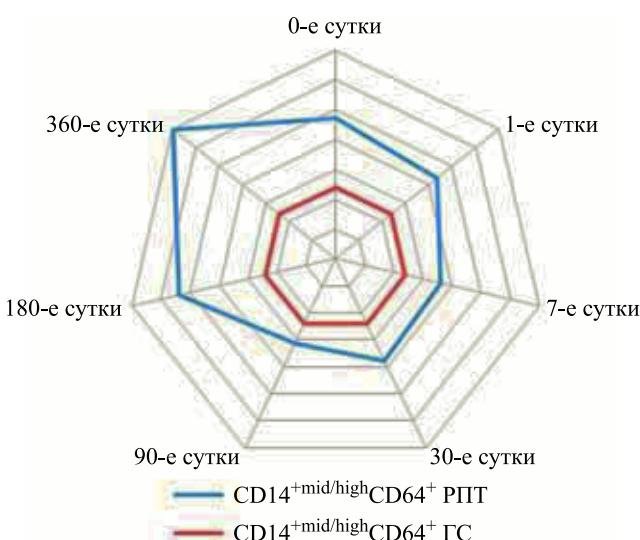


Рис. 6. Динамика $CD14^{+mid/high}CD64^+$ -моноцитов у реципиентов почечного аллотрансплантата в течение первого года наблюдения

Fig. 6. Dynamics of $CD14^{+mid/high}CD64^+$ monocytes in recipients of kidney allograft during the first year of observation

связь между уровнем $CD14^{+low}CD86^+$ на 0-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки ($r = -0,4$; $p = 0,008$ и $r = -0,34$; $p = 0,042$ соответственно), цистатином С на 7-е сутки ($r = -0,57$; $p = 0,014$). Также отрицательная связь была выявлена между $CD14^{+low}CD86^+$ на 1-е сутки с креатинином на 7-е и 360-е сутки ($r = -0,4$; $p = 0,005$ и $r = -0,39$; $p = 0,02$ соответственно). Выявлена положительная корреляция между показателем субпопуляции $CD14^{+low}CD64^+$ на 0-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки ($r = 0,54$; $p = 0,008$ и $r = 0,6$; $p = 0,008$ соответственно), а также между количеством $CD14^{+low}CD64^+$ на 1-е сутки и уровнем креатинина и цистатина С на 7-е сутки ($r = 0,55$; $p < 0,0001$ и $r = 0,58$; $p = 0,004$ соответственно).

Между $CD14^{+mid/high}CD86^+$ на 0-е сутки и на 7-е сутки уровнем цистатина С на 360-е сутки была выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,48$; $p = 0,019$ и $r = 0,36$; $p = 0,033$ соответственно).

Что касается субпопуляции $CD14^{+mid/high}CD64^+$, то значимых корреляций с уровнем креатинина за весь период наблюдения выявлено не было, зато с уровнем цистатина С были установлены корреляционные связи. Количество $CD14^{+mid/high}CD64^+$ на 0-е сутки обратно коррелировало, а на 7-е сутки положительно с уровнем цистатина С на 360-е сутки ($r = 0,85$; $p = 0,015$ и $r = 0,50$; $p = 0,016$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

На дотрансплантационном этапе сравнения субпопуляций моноцитов с группой здоровых лиц было выявлено сниженное количество классических $CD14^{+mid/high}$ -моноцитов и повышение неклассических $CD14^{+low}$ в группе РПТ. Согласно исследованиям, проведенным ранее по изучению динамики данных субпопуляций при других видах оперативных вмешательств, в частности у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, были выявлены схожие изменения [15].

Наиболее выраженные изменения двух основных субпопуляций моноцитов – $CD14^{+mid/high}$ и $CD14^{+low}$ наблюдались в первые сутки. Резкий рост субпопуляции $CD14^{+mid/high}$ может быть объяснен наличием прямой взаимосвязи между содержанием классических моноцитов и концентрацией интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2]. Авторы описали, что повышение абсолютного количества классических моноцитов и ИЛ-6 является косвенным критерием оценки степени активации эндотелия – активного производителя ростовых факторов миелоидного ростка и ИЛ-6 [2]. В отношении секреции ИЛ-6 в раннем посттрансплантационном периоде ряд исследователей отметили, что при трансплантации почек, полученных от доноров со смертью головного мозга, можно ожидать выброса ИЛ-6 в течение первых 4–6 часов после реинфузии, а время пика выброса ИЛ-6 зависит от влияния многих

факторов: продолжительности тепловой и холодовой ишемии, вида донора, особенностей начальной функции трансплантата. Причем авторами установлено, что отсутствие подобной реакции является плохим прогностическим признаком [16]. Следовательно, пик повышения классических моноцитов в первые сутки и восстановление дооперационного их уровня к 7-м является прогностически благоприятным для пациента.

Выявленные в нашем исследовании особенности динамики субпопуляций моноцитов $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}$, $CD14^{+mid/high}CD86^+$, $CD14^{+low}CD86^+$, $CD14^{+mid/high}CD64^+$, $CD14^{+low}CD64^+$ заключались в том, что все значимые с группой сравнения отличия нивелировались к 6-му месяцу после трансплантации, за исключением минорной субпопуляции $CD14^{+mid/high}CD64^+$, количества которой максимально возросло к году наблюдения. На различных этапах обследования были отмечены прямые связи количества субпопуляций $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}CD64^+$, $CD14^{+mid/high}CD86^+$, $CD14^{+mid/high}CD64^+$ и обратные корреляции $CD14^{+low}$, $CD14^{+low}CD86^+$ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования. Исключение составила минорная субпопуляция $CD14^{+mid/high}$, экспрессирующая высокоаффинный рецептор к IgG. Корреляционных связей между данной субпопуляцией моноцитов и уровнем креатинина выявлено не было, хотя отмечалась прямая связь данной субпопуляции, являющейся предшественником воспалительных макрофагов [17], на 0, 1, 7-е с сывороточным уровнем цистатина С на 90, 180 и 360-е сутки обследования.

Учитывая, что $CD14^{+mid/high}CD64^+$ являются важным звеном врожденного иммунитета, в частности, при осуществлении фагоцитарной функции, предстоит продолжить изучение полученных в нашем исследовании результатов.

Таким образом, выявленные зависимости между минорными субпопуляциями моноцитов и лабораторными показателями функционирования почечно-го трансплантата указывают на возможность использования показателей данных субпопуляций в первые сутки после трансплантации с целью прогнозирования функционального состояния донорского органа. Учитывая, что исследование проведено у пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата в течение первого года наблюдения и сопоставимым комплексом иммуносупрессивной терапии, описанная динамика субпопуляций моноцитов может быть использована для иммунологического мониторинга в посттрансплантационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности моноцитарного звена иммунитета у пациентов после трансплантации поч-

ки с удовлетворительной ранней и поздней функцией почечного трансплантата заключались в снижении в дотрансплантационном периоде количества классических моноцитов $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+mid/high}CD86^+$, $CD14^{+low}CD86^+$ и повышении $CD14^{+low}$, $CD14^{+mid/high}CD64^+$, $CD14^{+low}CD64^+$ относительно показателей здоровых лиц. В посттрансплантационном периоде все указанные субпопуляции, за исключением $CD14^{+mid/high}CD64^+$, достигли нормальных значений к 6-му месяцу наблюдения. Наличие обратных корреляций субпопуляций $CD14^{+low}$, $CD14^{+low}CD86^+$ и прямых связей субпопуляций $CD14^{+mid/high}$, $CD14^{+low}CD64^+$, $CD14^{+mid/high}CD86^+$, $CD14^{+mid/high}CD64^+$ в раннем посттрансплантационном периоде с уровнем креатинина и цистатина С в отдаленные сроки обследования могут быть использованы в качестве факторов прогноза поздней функции почечного трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bezbradica JS, Rosenstein RK, DeMarco RA, Brodsky I, Medzhitov R. A role for the ITAM signaling module in specifying cytokine-receptor function. *Nat Immunol.* 2014; 15 (4): 333–342. doi: 10.1038/ni.2845.
2. Калашникова АА, Ворошилова ТМ, Чиненова ЛВ, Давыдова НИ, Калинина НМ. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология (Russia)*. 2018; 20 (6): 815–824. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20 (6): 815–824. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-815-824.
3. Ziegler-Heitbrock L, Hofer TP. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front Immunol.* 2013; 4: 23. doi: 10.3389/fimmu.2013.00023.
4. Liang EC, Rossetti M, Sidwell T, Groysberg V, Sunga G, Korin Y et al. Differences in Proinflammatory Cytokines and Monocyte Subtypes in Older as Compared With Younger Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct.* 2018; 4 (3): e348. doi: 10.1097/TXD.0000000000000762.
5. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B., Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in sepsis and System Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2015; 5: 13886. doi: 10.1038/srep13886.
6. Skrzeczynska-Moncznik J, Browska M, Loseke S, Grage-Griebenow E, Zembala M, Pryjma J. Peripheral blood $CD14^{high}CD16^+$ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol.* 2008; 67 (2): 152–159. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02051.x.

7. Swisher JF, Feldman GM. The many faces of FcγRI: implication for therapeutic antibody function. *Immunol Rev.* 2015; 268 (1): 160–174. doi: 10.1111/imr.12334.
8. Van der Poel CE, Spaapen RM, van de Winkel JGJ, Leusen JHW. Functional characteristics of the high affinity IgG receptor, FcγRI. *J Immunol.* 2011; 186 (5): 2699–2704. doi: 10.4049/jimmunol.1003526.
9. Lee J, Tam H, Adler L, Ilstad-Minnihan A, Macaubas C, Mellins ED. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS ONE.* 2017; 12 (8): e0183594. doi: 10.1371/journal.pone.0183594.
10. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors. *PLoS ONE.* 2015; 10 (6): 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0129279.
11. Massart A, Ghisdal L, Abramowicz M, Abramowicz D. Operational Tolerance in Kidney Transplantation and Associated Biomarkers: Serendipitous tolerance in kidney recipients. *Clinical & Experimental Immunology.* 2017; 189 (2): 138–157. doi: 10.1111/cei.12981.
12. Loems Ziegler-Heitbroek. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leuk Biol.* 2007; 81: 584–592.
13. Kim OY, Monsel A, Bertrand M, Coriat P, Cavailon J-M, Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Critical Care.* 2010; 14: R61. doi: 10.1186/cc8959.
14. Новиков ДК, Новиков ПД. Клиническая иммунопатология. М.: Мед. лит., 2009; 448. Novikov DK, Novikov PD. Klinicheskaya immunopatologiya. M.: Med. lit., 2009; 448.
15. Головкин АС, Матвеева ВГ, Кудрявцев ИВ, Григорьев ЕВ, Великанова ЕА, Байракова ЮВ. Субпопуляции моноцитов крови при неосложненном течении периоперационного периода коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (4–5): 305–312. Golovkin AS, Matveeva VG, Kudryavtsev IV, Grigor'ev EV, Velikanova EA, Bairakova YuV. Subpopulyatsii monotsitov krovi pri neoslozhnennom techenii perioperatsionnogo perioda koronarnogo shuntirovaniya. *Meditsinskaya immunologiya.* 2012; 14 (4–5): 305–312. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-305-312.
16. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Круглов ЕЕ, Астахов ПВ, Крстич М, Губарев КК и др. Профиль интерлейкина-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15 (1): 51–59. Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Kruglov EE, Astakhov PV, Krstic M, Gubarev KK i dr. Interleukin-6 profile in early postoperative period after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013; 15 (1): 51–59. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2013-1-51-59.
17. Ярилин АА. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752. Yarilin AA. Immunologiya. M.: GEOTAR-Media, 2010; 752.

Статья поступила в редакцию 4.10.2019 г.
The article was submitted to the journal on 4.10.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

О.Н. Ветчинникова, М.Ю. Иванова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить распространенность гиперпаратиреоза (ГПТ) и факторы, влияющие на его развитие, у пациентов, перенесших трансплантацию почки. **Материалы и методы.** В когортное наблюдательное одноцентровое исследование включены 97 реципиентов почечного трансплантата (40 мужчин, 57 женщин, возраст 50 ± 9 лет). Критерии включения: длительность посттрансплантационного периода более 12 мес. и стабильная функция почечного трансплантата в течение 3 мес., критерий невключения: терапия витамином D, его аналогами или цинакальцетом. Длительность диализной терапии колебалась от 0 до 132 мес. (медиана 18), вторичный ГПТ до операции имели 46% пациентов. Комплексное лабораторное исследование включало определение сывороточных концентраций паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-ОН витамина D, кальция, фосфора, магния, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, креатинина и суточную протеинурию. На этапе диализной терапии использован целевой диапазон ПТГ 130–585 пг/мл, в посттрансплантационном периоде – ≤ 130 пг/мл. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитана по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). **Результаты.** По пороговому уровню ПТГ (130 пг/мл) выделены две группы реципиентов: первая – с ГПТ (ПТГ > 130 пг/мл, медиана 203), вторая – без ГПТ (ПТГ ≤ 130 пг/мл, медиана 101). Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, первичному почечному заболеванию, модальности диализной терапии, длительности посттрансплантационного наблюдения и схеме иммуносупрессивной терапии. У реципиентов 1-й и 2-й групп соответственно диализная терапия, медиана ПТГ до трансплантации почки, частота повторной операции и частота немедленной функции почечного трансплантата составили 30 (14; 50) и 14 (6; 28) мес. ($p = 0,004$), 681 (538; 858) и 310 (182; 556) пг/мл ($p < 0,001$), 17% и 2% ($p = 0,028$), 51% и 80% ($p = 0,005$). На момент исследования 72% реципиентов 1-й группы имели рСКФ < 60 мл/мин против 36% – 2-й группы ($p < 0,001$). Среди биохимических параметров ГПТ различия выявлены для сывороточного ионизированного кальция ($1,32 \pm 0,07$ против $1,29 \pm 0,04$ ммоль/л, $p = 0,017$) и активности ЩФ (113 ± 61 против 75 ± 19 ед/л, $p = 0,021$). Содержание витамина D в крови у пациентов обеих групп было одинаково сниженным – 14 ± 4 и 15 ± 6 нг/мл. **Заключение.** Стойкий ГПТ в отдаленном посттрансплантационном периоде достигает 48,5%. Факторами риска его развития явились длительность диализной терапии более 18 мес., наличие вторичного ГПТ до операции, повторная трансплантация почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин.

Ключевые слова: трансплантация почки, гиперпаратиреоз, функция почечного трансплантата.

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF POST-KIDNEY TRANSPLANT HYPERPARATHYROIDISM: A SINGLE-CENTER STUDY

O.N. Vetchinnikova, M.Yu. Ivanova

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the prevalence of hyperparathyroidism (HPT) and the factors affecting its development in kidney transplant recipients. **Materials and methods.** The single-center observational cohort study included 97 kidney transplant recipients – 40 men, 57 women, age 50 ± 9 years. Inclusion criteria: more than 12 months

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

of post-transplant period, 3 months of stable renal transplant function. Non-inclusion criterion: therapy with vitamin D, with its alternatives or with cinacalcet. Dialysis ranged from 0 to 132 months (median 18); 46% of patients had pre-operative secondary HPT. A comprehensive laboratory study included evaluation of serum concentrations of parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, total alkaline phosphatase (ALP) activity, albumin, creatinine and daily proteinuria. At the dialysis stage, the target PTH range of 130–585 pg/ml was used, in the post-transplant period – ≤130 pg/ml. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula. **Results.** Patients were divided into two groups based on PTH threshold level (130 pg/ml): the first with HPT (PTH >130 pg/ml, median 203), the second without HPT (PTH ≤130 pg/ml, median 101). Both groups were comparable in terms of gender, age, primary renal disease, dialysis modality, post-transplant follow-up, and immunosuppressive therapy regimen. In group 1 and group 2 recipients, dialysis therapy, pre-transplant median PTH level, incidence of reoperation and incidence of immediate renal graft function were 30 (14; 50) and 14 (6; 28) months ($p = 0.004$), 681 (538; 858) and 310 (182; 556) pg/ml ($p < 0.001$), 17% and 2% ($p = 0.028$), 51% and 80% ($p = 0.005$), respectively. At the time of the study, 72% of group 1 recipients had eGFR <60 ml/min, versus 36% of group 2 ($p < 0.001$). Among HPT biochemical parameters, there were differences for ionized serum calcium (1.32 ± 0.07 versus 1.29 ± 0.04 mmol/l, $p = 0.017$) and ALP activity (113 ± 61 versus 75 ± 19 u/l, $p = 0.021$). Serum vitamin D in both groups reduced in equal measures – 14 ± 4 and 15 ± 6 ng/ml. **Conclusion.** Persistent HPT in the long-term post-transplant period reaches 48.5%. Risk factors for its development included dialysis for more than 18 months, pre-operative secondary HPT, repeated kidney transplantation, delayed graft function, and eGFR <60 ml/min.

Keywords: kidney transplantation, hyperparathyroidism, kidney graft function.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наилучшим методом в системе заместительной почечной терапии у больных хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии, обеспечивая им высокий уровень медицинской и социальной реабилитации. Отечественные и зарубежные публикации последних лет свидетельствуют об устойчивом росте числа трансплантаций почки и о высокой одно- и пятилетней выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов [1–3].

Успешная трансплантация почки нивелирует сложные эндокринно-метаболические нарушения, в частности, вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – свойственное и часто встречаемое осложнение ХБП. Вторичный ГПТ – эндокринопатия, проявляющаяся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), тесно связана с вызванными снижением функции почек изменениями со стороны гормонального гомеостаза, кальций-fosфорного обмена и костного метаболизма [4, 5]. Спонтанное разрешение ГПТ наблюдается более чем у половины пациентов, перенесших трансплантацию почки, однако этот процесс медленный, особенно при изначальной субоптимальной функции трансплантата, и происходит не у всех. В первые месяцы послеоперационного периода уменьшение функциональной массы околощитовидных желез (ОЩЖ) приводит к быстрому, примерно на половину, снижению ПТГ в крови, в последующем процесс замедляется, поскольку паратироциты имеют большую продолжительность жизни, ежегодно обновляется приблизительно всего 5% клеток [6, 7].

Посттрансплантационный ГПТ оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни реципиентов и почечного трансплантата.

Установлена связь повышенного уровня ПТГ (более 140 пг/мл через 2,5–3 мес. после операции) с развитием сердечно-сосудистых осложнений, костных переломов, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности [8–12]. По данным нескольких источников, распространенность ГПТ у реципиентов почечного трансплантата колеблется в широком диапазоне: она выше в первый год после операции и меньше в последующий период. Одни авторы сообщили о 40–50% реципиентов с уровнем ПТГ в крови в первый послеоперационный год более 130 пг/мл, другие – только о 18%; через несколько лет после трансплантации почки от 17% до трети реципиентов имели ГПТ [8, 13–15]. Анализируются разнообразные факторы риска развития посттрансплантационного ГПТ – в отношении одних получены убедительные данные, в отношении других исследования продолжаются [13, 15–18]. Обращает внимание немногочисленность информации о ГПТ после трансплантации почки, которая представлена исключительно в зарубежных публикациях. Отечественные исследования, направленные на анализ частоты, возможных факторов риска развития ГПТ после трансплантации почки, подходов к его профилактике и коррекции, почти не проводились, при том что число подобных операций ежегодно увеличивается.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и определение факторов риска, способствующих его развитию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когортное, наблюдательное исследование проведено на базе хирургического отделения транс-

планации почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владими르ского». В исследование включены 97 пациентов, перенесших трансплантацию трупной почки; их характеристика представлена в табл. 1.

Критериями включения в исследование явились длительность посттрансплантационного периода более 12 мес. и стабильная функция почечного трансплантата в течение 3 мес., критерием невключения – терапия витамином D, его аналогами или цинакальцетом. Всем пациентам выполнялась трупная трансплантация почки. Индукционная иммуносупрессивная терапия включала введение базиликсимаба в суммарной дозе 40 мг и метилпреднизолона в

суммарной дозе 1,5 г, базисная – преднизолон (30 мг/сут с последующим снижением дозы до поддерживающей – 5–10 мг/сут), ингибитор кальциневрина (циклюспорин А, таクロлимус под контролем плазменной концентрации препарата), препарат группы микофенолатов.

Комплексное лабораторное исследование включало определение ПТГ (два последовательных измерения) и витамина D (25-ОН витамин D) (в осенне-зимний период) в плазме крови хемилюминесцентным иммуноанализом на системе ARCHITECT (США), сывороточных концентраций электролитов, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, параметров азотистого метabolизма и концентрацию белка в моче стандартными методиками. Целевым диапазоном ПТГ крови на этапе диализной терапии

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов на момент трансплантации почки
Demographic and clinical characteristics of patients at the time of kidney transplantation

Параметр	Все пациенты (n = 97)
Возраст, лет	50 ± 9
Мужчин / Женщин, n (%)	40/57 (41/59)
Индекс массы тела, кг/см ²	25,8 ± 4,3
Первичное почечное заболевание, n (%)	
Хронический гломерулонефрит, в том числе при системной красной волчанке и системных васкулитах	56 (58)
Брожденная наследственная нефропатия (включая поликистоз почек)	28 (29)
Хронический интерстициальный нефрит	5 (5)
Другая/неизвестная нефропатия	8 (8)
Модальность диализа, n (%)	
Гемодиализ	60 (62)
Перитонеальный диализ	22 (23)
Гемодиализ + перитонеальный диализ	8 (8)
Без диализа	7 (7)
Продолжительность диализной терапии, мес.	18 (6; 35)
Повторная трансплантация почки, n (%)	9 (9)
Гиперпаратиреоз до трансплантации почки, n (%)	
– легкого течения (ПТГ 595–800 пг/мл)	26 (27)
– среднетяжелого течения (ПТГ 801–1000 пг/мл)	5 (5)
– тяжелого течения (ПТГ >1000 пг/мл)	14 (14)
Длительность посттрансплантационного периода на момент обследования, мес.	21 (12; 37)
Функция почечного трансплантата, n (%)	
Немедленная	64 (66)
Отсроченная	33 (34)
Минимальный креатинин крови после операции, мкмоль/л	114 ± 35
рСКФ через месяц (при выписке из стационара), мл/мин	66 ± 22
Поддерживающая иммуносупрессивная терапия, n (%)	
Стероиды	94 (97)
Циклоспорин А	15 (16)
Таクロлимус	82 (85)
Препараты группы микофенолатов	97 (100)

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI).

Note. ПТГ – parathyroid hormone; pСКФ – estimated glomerular filtration rate (according to the formula CKD-EPI).

избран 130–585 пг/мл [19], в посттрансплантационном периоде – не превышающим верхнюю границу референсного диапазона (11–65 пг/мл) в два раза (≤ 130 пг/мл) [8, 15]. Проведен перерасчет сывороточной концентрации кальция на сывороточную концентрацию альбумина [20]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитана по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [19]).

Статистический анализ материала выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17,0 («SPSS Inc», США). Форма распределения признаков оценена по тесту Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков при нормальном распределении представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы, 25% и 75% квартилей [M_e (Q_{25} – Q_{75})]. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел (n). Для сравнения количественных данных использованы критерий Манна–Уитни (для сравнений независимых переменных) и критерий χ^2 -квадрат для качественных признаков. Оценка силы связи между количественными признаками проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения вероятности в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска рассчитывался относительный риск с определением границ доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Плазменный уровень ПТГ у наблюдавшихся пациентов колебался от 57 до 520 пг/мл, только у четверых он находился в интервале референсного диапазона (11–65 пг/мл). По уровню ПТГ в крови все пациенты были разделены на две группы. В первую группу

включены 47 (48,5%) реципиентов с плазменным содержанием ПТГ более 130 пг/мл, во вторую – 50 (51,5%) реципиентов с плазменным содержанием ПТГ ≤ 130 пг/мл. Таким образом, частота ГПТ в данной когорте реципиентов почечного трансплантаста составила 48,5%. Она оказалась одинаковой при различной длительности посттрансплантационного периода – от одного года до шести лет (рис. 1). Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

Обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, первичному почечному заболеванию, модальности диализной терапии, обе группы имели одинаковую длительность посттрансплантационного наблюдения до момента включения в исследование и сопоставимую схему поддерживающей иммуносупрессивной терапии. У реципиентов с диагностированным ГПТ регистрировались более длительный стаж диализной терапии и повторная трансплантация почки в анамнезе. Большая доля пациентов из этой группы имели вторичный ГПТ на этапе ожидания трансплантации почки, а также более высокий усредненный уровень ПТГ в крови; определялась прямая ассоциация между пред- и посттрансплантационным уровнем ПТГ ($r = 0,551$, $p < 0,001$). Различия между группами установлены и со стороны исходной функции почечного транспланта. К моменту проведения обследования пациентов существенные различия в функции почечного трансплантата между обеими группами сохранялись: медиана сывороточного уровня креатинина у реципиентов с ГПТ составила 135 (110; 173) мкмоль/л, у реципиентов без ГПТ – 110 (80; 124) мкмоль/л ($p = 0,0002$), медиана рСКФ соответственно 50 (34; 63) и 62 (49; 84) мл/мин ($p = 0,0007$), суточная протеинурия соответственно 0,3 (0,2; 0,5) и 0,2 (0,1; 0,2) г ($p = 0,04$) (рис. 2). Установлена прямая корреляционная зависимость сывороточного ПТГ с сывороточным уровнем минимального после трансплантации почки креатинина ($p < 0,001$) и сывороточным уровнем креатинина на момент обследования ($p < 0,001$), а также уровнем суточной протеинурии ($p = 0,003$) и обратная – с рСКФ через месяц после трансплантации ($p = 0,001$) и на момент обследования пациентов ($p < 0,001$).

Разделение пациентов по стадиям ХБП показало следующее (рис. 3). Среди реципиентов с диагностированным ГПТ частота ХБП 1-й стадии была на порядок меньше, чем среди реципиентов без ГПТ ($p = 0,014$). В целом 34 (72%) пациента с ГПТ имели рСКФ < 60 мл/мин против 18 (36%) пациентов в группе без ГПТ ($p < 0,001$).

Факторами риска развития ГПТ в посттрансплантационном периоде явились длительность диализной терапии более 18 мес. и наличие вторичного ГПТ на этом этапе, выполнение повторной трансплантации

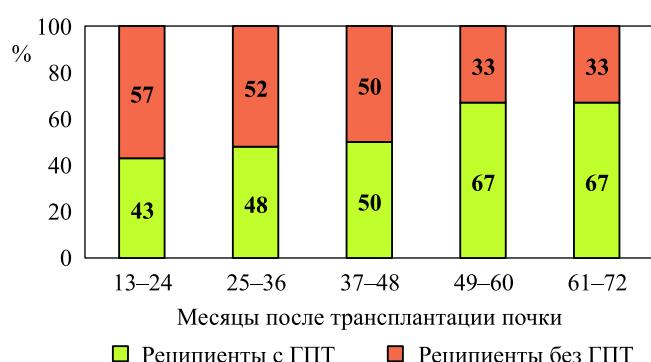


Рис. 1. Частота ГПТ в различные сроки после трансплантации почки

Fig. 1. The frequency of HPT at various times after kidney transplantation

почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин в отдаленные сроки (табл. 3).

При лабораторном обследовании у реципиентов первой группы чаще регистрировались сдвиги со стороны кальций-фосфорного обмена, выражавшиеся в

гиперкальциемии и гипофосфатемии, а также повышенная сывороточная активность общей щелочной фосфатазы (табл. 4). Сывороточное содержание ПТГ находилось в прямой корреляционной зависимости с сывороточным уровнем ионизированного кальция ($p < 0,001$) и активностью щелочной фосфатазы ($p =$

Таблица 2

Клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата, имеющих и не имеющих ГПТ

Clinical characteristics in renal transplant recipients with and without hyperparathyroidism

Параметр	Реципиенты почечного трансплантата		p
	ПТГ >130 пг/мл (n = 47)	ПТГ ≤130 пг/мл (n = 50)	
ПТГ, пг/мл	203 (164; 302)	101 (83; 114)	<0,001
Возраст, лет	44 ± 9	45 ± 9	н. д.
Мужчин / Женщин, n	22/25	18/32	н. д.
Индекс массы тела, кг/см ²	24,2 ± 4,6	25,3 ± 4,1	н. д.
Первичное почечное заболевание, n (%)			
Хронический гломерулонефрит, в том числе при системной красной волчанке и системных васкулитах	30 (64)	26 (52)	
Брошенная наследственная нефропатия (включая поликистоз почек)	10 (21)	18 (36)	н. д.
Хронический интерстициальный нефрит	4 (9)	1 (2)	
Другая/неизвестная нефропатия	3 (6)	5 (10)	
Модальность диализа, n (%)			
Гемодиализ	31 (66)	29 (58)	
Перитонеальный диализ	8 (17)	14 (28)	н. д.
Гемодиализ + перитонеальный диализ	5 (11)	3 (6)	
Отсутствие диализа	3 (6)	4 (8)	
Продолжительность диализной терапии, мес.	30 (14; 50)	14 (6; 28)	0,004
Повторная трансплантация почки, n (%)	8 (17)	1 (2)	0,028
Пациенты с ПТГ >585 пг/мл, n (%)	33 (70)	12 (24)	<0,001
ПТГ крови, пг/мл	681 (538; 858)	310 (182; 556)	<0,001
Длительность посттрансплантационного периода на момент обследования, мес. (мин.– макс.)	26 (14; 44)	19 (15; 35)	н. д.
Доля пациентов с длительностью, n (%)			
13–24 мес.	22 (47)	29 (58)	н. д.
25–36 мес.	10 (21)	11 (22)	
37–48 мес.	5 (11)	5 (10)	
49–60 мес.	8 (17)	4 (8)	
61–72 мес.	2 (4)	1 (2)	
Функция почечного трансплантата			
Немедленная	24 (51)	40 (80)	0,005
Отсроченная	23 (49)	10 (20)	
Минимальный креатинин крови после операции, мкмоль/л рСКФ при выписке (через месяц), мл/мин	133 ± 42 57 ± 21	97 ± 22 74 ± 20	0,002 <0,001
Поддерживающая иммуносупрессивная терапия, n (%)			
Стероиды	46 (98)	48 (96)	
Циклоспорин А	4 (9)	11 (22)	н. д.
Такролимус	43 (91)	39 (78)	
Препараты группы мифефенолатов	47 (100)	50 (100)	

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI); н. д. – различия недостоверны.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; pСКФ – estimated glomerular filtration rate (according to the formula CKD-EPI), н. д. – unreliable differences.

0,003), но не коррелировало с сывороточным содержанием общего кальция, фосфора и магния. Содержание витамина D в крови у пациентов обеих групп было одинаково сниженным – у половины определялось умеренное (недостаточность) и у половины – значительное (дефицит) его снижение.

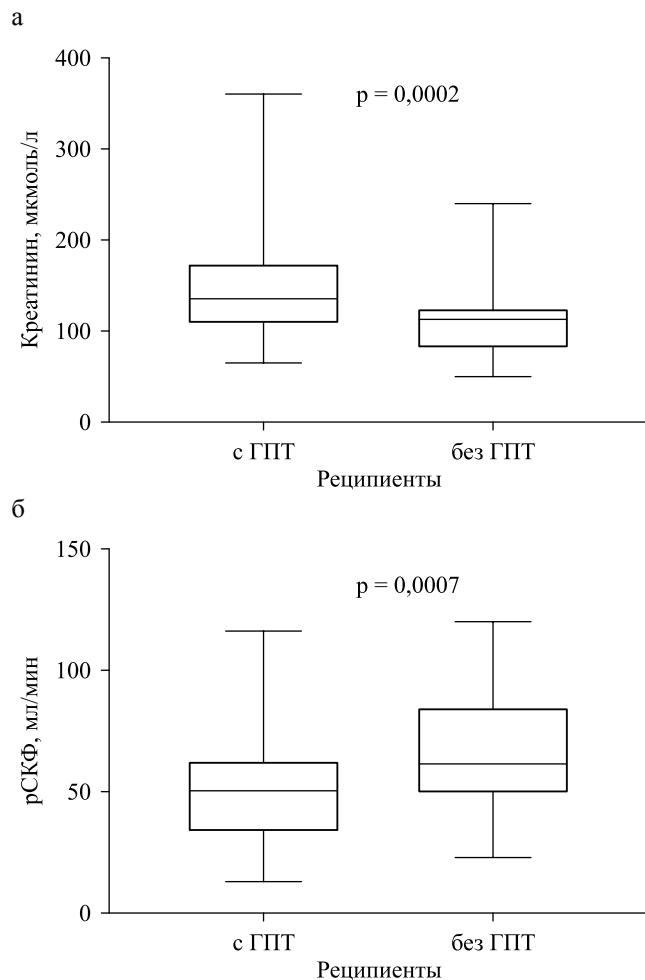


Рис. 2. Функция почечного трансплантата у реципиентов с ГПТ и без него: а – концентрация креатинина крови; б – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Fig. 2. Renal transplant function in recipients with and without HPT: a – blood creatinine concentration; б – estimated glomerular filtration rate

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение встречаемости посттрансплантационного ГПТ представляет определенную сложность. Опубликованная информация по этому вопросу немногочисленна и достаточно противоречива. Это отчасти связано, во-первых, с восстановлением гормонально-метаболического баланса в течение первого года после успешной трансплантации почки, во-вторых, с отсутствием четкого определения целевого диапазона ПТГ в отличие от додиализной и диализной популяции пациентов. Получены данные, свидетельствующие о более высоком целевом уровне ПТГ в крови у реципиентов почечного трансплантата, чем у пациентов с ХБП с аналогичными значениями СКФ. В связи с этим надежная оценка функции ОЦЖ проводится не ранее чем через 12 мес. после трансплантации почки, в качестве диагностического порога для устойчивого ГПТ используется уровень ПТГ в крови более 130 пг/мл [8, 10, 13]. Согласно нашему исследованию, при соблюдении указанных условий частота ГПТ у реципиентов почечного трансплантата в отдаленном периоде (через 1–6 лет после операции) составила 48,5%. Похожие данные приводятся и другими коллективами авторов [8, 15].

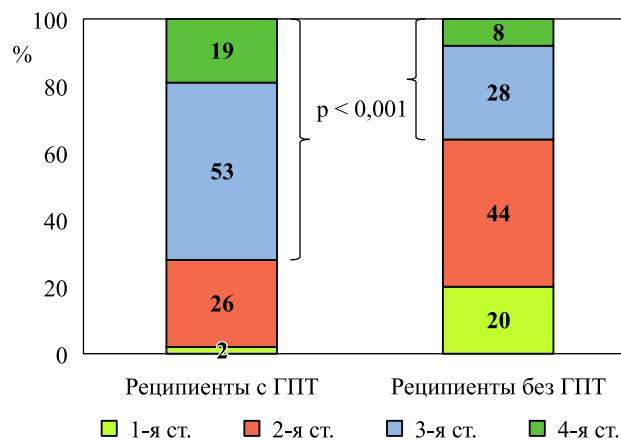


Рис. 3. Стадии ХБП у реципиентов с ГПТ и без него

Fig. 3. CKD stages in recipients with and without HPT

Таблица 3

Влияние различных факторов на развитие ГПТ у пациентов после трансплантации почки Impact of various factors on the development of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation

Фактор	Частота в группе с ГПТ (n = 47)	Частота в группе без ГПТ (n = 50)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Длительность диализной терапии >18 мес.	31 (66%)	19 (38%)	1,736 [1,169; 2,659]	0,0082
ПТГ >585 пг/мл	33 (70%)	12 (24%)	2,926 [1,785; 5,046]	<0,0001
Повторная трансплантация почки	8 (17%)	1 (2%)	8,511 [1,467; 51,52]	0,0137
Отсроченная функция почечного трансплантата	23 (49%)	10 (20%)	1,567 [1,584; 9,868]	0,0049
pСКФ <60 мл/мин	34 (72%)	18 (36%)	2,009 [1,362; 3,089]	0,0005

Таблица 4

Биохимические параметры ГПТ у реципиентов почечного трансплантата
Biochemical parameters of hyperparathyroidism in renal transplant recipients

Параметр	Реципиенты почечного трансплантата		p
	ПТГ >130 пг/мл (n = 47)	ПТГ ≤130 пг/мл (n = 50)	
ПТГ, пг/мл	203 (164; 302)	101 (83; 114)	<0,001
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,32 ± 0,07	1,29 ± 0,04	0,017
Гиперкальциемия ($\text{Ca}^{++} > 1,31$ ммоль/л), n (%)	18 (38)	4 (8)	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	н. д.
Гиперкальциемия ($\text{Ca} > 2,6$ ммоль/л), n (%)	8 (17)	1 (2)	0,03
Фосфор, ммоль/л	1,02 ± 0,20	1,01 ± 0,11	н. д.
Гипофосфатемия (P < 0,81 ммоль/л), n (%)	11 (23)	3 (6)	0,032
Щелочная фосфатаза (общая), ед/л (норма 31–120 ед/л)	113 ± 61	75 ± 19	0,021
Гиперферментемия, n (%)	8 (17)	1 (2)	0,028
Магний, ммоль/л	0,79 ± 0,08	0,76 ± 0,07	н. д.
Гипомагниемия ($\text{Mg} < 0,70$ ммоль/л), n (%)	8 (17)	7 (14)	н. д.
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 150–420 мкмоль/л)	404 ± 62	375 ± 63	0,068
Гиперурикемия, n (%)	18 (38)	10 (20)	0,078
Витамин D (кальцидиол), нг/мл	14 ± 4	15 ± 6	н. д.
Нормальный уровень (витамин D > 30 нг/мл), n (%)	1 (2)	1 (2)	
Недостаточность (витамин D 15–30 нг/мл), n (%)	21 (45)	21 (42)	
Дефицит (витамин D < 15 нг/мл), n (%)	25 (53)	28 (56)	

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон; н. д. – различия недостоверны.

Note. ПТГ – parathyroid hormone; н. д. – unreliable differences.

Это свидетельствует о том, что ГПТ является проблемой не только для диализной категории пациентов, но и сохраняет свою актуальность у реципиентов почечного трансплантата. Высокая распространенность ГПТ в центрах трансплантации почки подчеркивает важность динамического мониторинга функции ОЩЖ и связанной с ней параметров минерального и костного обменов. Необходимость регулярного лабораторного обследования диктуется также отсутствием ранних клинических проявлений ГПТ.

Ведущим фактором риска, связанным с ГПТ после трансплантации почки, рассматривается существование вторичного ГПТ на этапе, предшествующем операции [8, 13, 17]. Результат нашего исследования в полной мере согласуется с этим заключением. У пациентов, имеющих среднетяжелый/тяжелый ГПТ перед трансплантацией почки, даже при оптимальной функции почечного трансплантата высока вероятность персистенции заболевания. ГПТ в послеоперационном периоде обусловлен сформировавшейся на этапе диализной терапии узловой гиперплазией ОЩЖ, сопровождающейся снижением экспрессии кальций-чувствительных рецепторов и рецепторов к витамину D и не способной к полной инволюции после успешной трансплантации почки. Третичный ГПТ привлекает наибольшее внимание нефрологов, наблюдавших реципиентов почечного трансплантата. Его отличительной чертой является гиперкальциемия, клинические проявления которой варьируют

от полного их отсутствия до тяжелого поражения сердечной, костно-мышечной, нервной систем и почечного трансплантата. Именно с повышенным уровнем ПТГ после, а также до операции связывают гиперкальциемию, регистрируемую в 5–10–15% случаев на первом году после трансплантации почки [21–24]. Мы также наблюдали пациентов с повышенным сывороточным кальцием, которых в первой группе было больше, чем во второй группе, но прямая зависимость была установлена только между ПТГ и ионизированным кальцием, что подчеркивает необходимость определения данной фракции, т. к. измерение общего кальция может занижать диагноз гиперкальциемии [6].

Другой серьезный фактор развития/прогрессирования посттрансплантационного ГПТ, установленный в ходе нашего исследования – субоптимальная функция пересаженной почки в раннем послеоперационном периоде или сформировавшаяся в последующие годы. Очевидно, что и в том, и другом случае она приводит к такому же комплексу гормонально-метаболических нарушений и формированию ГПТ по тем же механизмам, что и при прогрессировании ХБП [4, 5]. Имеются публикации о взаимозависимости функции почечного трансплантата и функции ОЩЖ, равно как и обратное мнение – об отсутствии подобной связи [23, 25, 26]. Такая ситуация возможна у реципиентов с третичным ГПТ, который может

иметь место при хорошо функционирующем почечном трансплантате.

Секреция ПТГ тесно связана с содержанием в организме витамина D и магния – их низкая сывороточная концентрация стимулирует функцию ОЩЖ [27]. Снижение сывороточного магния после трансплантации почки вследствие торможения его канальцевой реабсорбции инициируется ингибиторами кальциневрина и в большей степени характерно для раннего послеоперационного периода [28]. В ходе нашего исследования, которое проведено в отдаленный период после трансплантации почки, не выявлено взаимосвязи между плазменным уровнем ПТГ и содержанием в крови магния. В то же время известно, что сывороточный магний не является надежным маркером его содержания в организме и при нормальном его уровне в крови возможна магниевая недостаточность [27]. Не установлено также взаимосвязи между плазменными концентрациями ПТГ и витамина D в отличие от исследования Timalsina S. et al. [18]. Более того, витамин D у всех реципиентов и с нормальной и с гиперфункцией ОЩЖ был ниже принятого в общей популяции целевого диапазона [29]. Однако сывороточный уровень витамина D (кальцидиола) не отражает содержания в крови его активной формы – D-гормона (кальцитриола), а является лишь оптимальным индикатором обеспеченности им организма.

Рассматривается возможная роль в развитии посттрансплантационного ГПТ высокого индекса массы тела у реципиентов. Основанием для этого послужили данные о стимулирующем секрецию ПТГ действии лептина [30]. В своем исследовании Perrin P. et al. [8] установили существенное различие в индексе массы тела у пациентов с нормальной и повышенной функцией ОЩЖ через три месяца после трансплантации почки, но мы не зарегистрировали подобного различия, что, вероятно, объясняется малой выборкой и/или отдаленным сроком наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойкий ГПТ (вторичный/третичный) – распространное заболевание в отдаленном периоде после трансплантации почки. К факторам, влияющим на его развитие, относятся длительная диализная терапия, наличие вторичного ГПТ до операции, повторная трансплантация почки, отсроченная функция пересаженной почки, рСКФ почечного трансплантата менее 60 мл/мин. При динамическом амбулаторном наблюдении за реципиентами почечного трансплантата необходим регулярный мониторинг функции ОЩЖ и биохимических параметров ГПТ. Проведение рациональных профилактических и лечебных мероприятий при посттрансплантационном ГПТ включает правильное ведение вторичного ГПТ в предоперационном периоде и поддержание сыво-

роточного уровня ПТГ, соответствующего функции почечного трансплантата, реальная клиническая практика подтверждает правильность рекомендуемой тактики [31].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российской трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 7–32. Gautier SV, Khomyakov SM. Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of National Register. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 7–32. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32. [In Russ, English abstract].
2. Бикбов BT, Томилина НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая. *Nefrologiya i dializ*. 2016; 18 (2): 98–164. Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Report of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Part II. *Nefrologiya i dializ. Russian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2016; 18 (2): 98–164. [In Russ, English abstract].
3. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23 (5): 281–286. doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001.
4. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 913–921. doi: 10.2215/CJN.06040710.
5. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2013; 16 (1): 64–68. doi.org/101016/j.jocd.2012.11.012.
6. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 191–203. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
7. Lou I, Foley D, Odorico SK. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg*. 2015; 262 (4): 653–659.
8. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Bonni-Duval C et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 2653–2663. doi: 10.1111/ajt.12425.

9. *Hiemstra TF, Brown AJ, Chaudhry AN, Walsh M.* Association of calcium, phosphate and parathyroid hormone with renal allograft function: A retrospective cohort study. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 339–345.
10. *Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG.* Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant.* 2014; 28: 479–486. doi: 10.1111/ctr.12341.
11. *Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G, Pilz S, Marz W, Abdolini S et al.* Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2015; 99 (2): 351–359. doi.org/10.1097/tp.0000000000000583.
12. *Moiz A, Javed T, Garces J, Dornelles A, Staffeld-Coit C.* Posttransplant nephrocalcinosis is associated with poor renal allograft function: a single-center experience. *Ochsner J.* 2015 Spring; 15 (1): 25–29.
13. *Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y.* Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1281–1287. doi: 10.1093/ndt/gfh128.
14. *Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V et al.* Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 2014; 28 (2): 161–165. doi.org/10.1111/ctr.12291.
15. *Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Visger JV, Deng H et al.* A prospective Cohort Study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 184–193. doi: 10.1097/TP.0000000000000823.
16. *Tillmann F-P, Wächtler C, Hansen A, Rump LC, Quack I.* Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcemic hyperparathyroidism post-transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years. *Transplantation Research.* 2014; 3: 21–26. doi: 10.1186/s13737-014-0021-5.
17. *Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S.* Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2017; 49, Issue 1: 53–56. doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.10.011.
18. *Timalsina S, Sigdel MR, Baniya S, Subedee S.* Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study. *BMC Nephrol.* 2018; 22; 19 (1): 290–295. doi: 10.1186/s12882-018-1088-x.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. doi: 10.1038/ki.2009.188.
20. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (Suppl. 3): S1–S202.
21. *Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I et al.* Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: A one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial.* 2011; 15 (5): 481–487. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x.
22. *Torregrosa JV, Barros X.* Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia.* 2013; 33 (6): 751–757.
23. *Amin T, Coates TP, Barbara J, Hakendorf P, Karin N.* Prevalence of hypercalcemia in a renal transplant population: A single centre study. *Int J Nephrology.* 2016; 7126290. doi.org/10.1155/2016/7126290.
24. *Nanmoku K, Shinzato T, Kubo T, Shimizu T, Yagisawa T.* Prevalence and predictors of early hypercalcemia after kidney transplantation: a nested case-control study within a cohort of 100 patients. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23 (2): 268–274. doi: 10.1007/s10157-018-1627-6.
25. *García V, Sánchez-Agesta V, Agüera LM, Calle O, Navarro MD, Rodríguez A, Aljama P.* Influence of pre-kidney transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after renal transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: S535.
26. *Al-Moasseb Z, Aitken E.* Natural history of serum calcium and parathyroid hormone following renal transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48 (10): 3285–3291. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.050.
27. *Erem S, Atfi A, Razzaque MS.* Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2019; 193: 8p.105400. doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105400.
28. *Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovacs CP, Mucci I, Bunnapradist S.* Management mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21 (4): 389–403. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283546ee0.
29. *Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.* Endocrine Society. Evolution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930.
30. *Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Acton A et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxy vitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 1655–1662. doi: 10.1210/jc.2011-2280.
31. *Perrin P, Kiener C, Javier RM, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G et al.* Changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (8): 1897–1905. doi: 10.1097/TP.0000000000001449.

Статья поступила в редакцию 6.02.2020 г.
The article was submitted to the journal on 6.02.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-72-79

ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ, ОКСИДАНТНЫЕ И АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*A.B. Дерюгина¹, О.П. Абаева², С.В. Романов^{1, 3}, М.В. Ведунова¹, Е.Н. Рябова^{1, 3},
С.А. Васенин³, Н.А. Титова¹*

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российской Федерации

³ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Российской Федерации

Цель. Исследование электрохимических, агрегационных свойств, про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах после трансплантации почки у доноров и в постоперационный период у реципиентов. **Материалы исследования.** Кровь 12 реципиентов и 5 доноров почки во временной динамике – до операции, через 1 неделю, 1, 2, 7, 10, 12 месяцев после операции, а также 8 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. **Методы исследования.** Электрофоретическую подвижность эритроцитов, характеризующую электрохимические свойства клеток, измеряли методом микроэлектрофореза. Агрегацию рассчитывали микроскопически, путем подсчета неагрегированных эритроцитов. Концентрацию малонового диальдегида в эритроцитах определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения при 530 нм при реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность каталазы анализировали по снижению пероксида водорода в пробе спектрофотометрически при длине волны 240 нм. Сравнение полученных величин проводили по U-критерию Манна–Уитни. **Результаты.** Показано, что снижение электрофоретической подвижности эритроцитов в течение 2 месяцев после трансплантации сочеталось с увеличением концентрации малонового диальдегида и агрегации эритроцитов, уменьшением активности каталазы у реципиентов почки с последующим восстановлением показателей до значений контрольной группы. У доноров после операции выявлено снижение электрофоретической подвижности эритроцитов и увеличение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах, но менее выраженное по сравнению с реципиентами. Выявленные изменения свидетельствуют, что постоперационный период как у доноров, так и у реципиентов вызывает изменения на клеточном уровне, что проявляется понижением стабильности структуры мембранных эритроцитов, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов. На системном уровне изменение электрофоретической подвижности эритроцитов свидетельствует о развитии стресс-реакции до и после трансплантации почки у реципиентов в течение 2 месяцев после операции, у доноров на 1–2-й месяц в постоперационный период с постепенным повышением резистентности организма. **Заключение.** Трансплантация почки проявляется на клеточном и на системном уровнях. На клеточном уровне понижением стабильности структуры мембранных эритроцитов, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов. На системном уровне изменение электрофоретической подвижности эритроцитов свидетельствует о развитии стресс-реакции с постепенным повышением резистентности организма. Полученные данные свидетельствуют об изменениях функциональных свойств эритроцитов при трансплантации почки у реципиентов, а также у доноров, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: трансплантация почки, эритроциты.

Для корреспонденции: Абаева Ольга Петровна. Адрес: 603001, Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., д. 2. Тел. (910) 792-55-07. E-mail: abaevaop@inbox.ru

Corresponding author: Olga Abaeva. Address: 2, Nizhne-Volgskaya nab., Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation. Tel. (910) 792-55-07. E-mail: abaevaop@inbox.ru

ELECTROKINETIC, OXIDATIVE AND AGGREGATION PROPERTIES OF RED BLOOD CELLS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Deryugina¹, O.P. Ablaeva², S.V. Romanov^{1, 3}, M.V. Vedunova¹, E.N. Ryabova^{1, 3},
S.A. Vasenin³, N.A. Titova¹

¹ Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Volga Regional Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Objective: to study the electrokinetic and aggregation properties, as well as the pro-oxidant and antioxidant processes in red blood cells following kidney transplantation in donors and in recipients in the postoperative period.

Materials and methods. Blood from 12 recipients and 5 kidney donors over time – before transplantation, as well as at week 1, months 1, 2, 7, 10 and 12 after surgery, as well as from 8 healthy volunteers who formed the control group. We used microelectrophoresis to measure the electrophoretic mobility of red blood cells, characterizing the electrokinetic properties of cells. Aggregation was calculated microscopically by counting unaggregated red blood cells. Malondialdehyde concentration was measured spectrophotometrically at its absorbance maximum at 530 nm by reaction with thiobarbituric acid. Catalase activity was analyzed by reducing hydrogen peroxide in the sample spectrophotometrically at 240 nm wavelength. The obtained values were compared using the Mann–Whitney U test. **Results.** Decreased electrophoretic mobility of red blood cells within 2 months after transplantation was associated with increased malondialdehyde concentration and erythrocyte aggregation, decreased catalase activity in kidney recipients, followed by restoration of indicators to the control values. Electrophoretic mobility of red blood cells decreased, while malondialdehyde concentrations increased in donors after surgery. However, the increase was less pronounced than in recipients. The changes indicate that the postoperative period causes changes at the cellular level both in donors and in recipients. This is manifested by decreased stability of erythrocyte membrane structure, which is largely determined by lipid peroxidation processes. At the systemic level, a change in the electrophoretic mobility of red blood cells indicates a stress reaction before and after kidney transplantation in recipients within 2 months after surgery, and in donors in 1–2 months in the postoperative period with gradual increase in the body's resistance. **Conclusion.** Kidney transplantation is manifested at the cellular and systemic levels. At the cellular level, there is decreased stability of the membrane structure, which is largely determined by lipid peroxidation processes. At the systemic level, a change in the electrophoretic mobility of red blood cells indicates a stress reaction with gradual increase in the body's resistance. The data obtained demonstrate changes in the functional properties of red blood cells both in kidney transplant recipients and in donors. These changes need to be taken into account when carrying out therapeutic measures.

Keywords: kidney transplantation, red blood cells.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии, используемой для необратимых острых и хронических заболеваний почек [1]. Продолжительность жизни пациентов с трансплантированной почкой превышает продолжительность жизни на гемодиализе и перitoneальном диализе, обеспечивая высокое качество жизни [2, 3]. Однако пересадка органов продолжает оставаться сложным хирургическим вмешательством с риском развития ряда грозных осложнений [4]. Наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации почек являются сердечно-сосудистые заболевания [5]. Как факторы риска дисфункции трансплантата также рассматриваются частота острых кризов отторжения, артериальная гипертензия, протеинурия, гипергли-

кемия, анемические состояния [6–8]. Кроме того, выделяют артериальные и венозные тромбозы, в большинстве случаев возникающие в первую неделю после трансплантации, хотя могут проявляться и в более отдаленные сроки [9].

Необходимо учитывать, что почечная токсичность, ишемия/реперфузия и иммунологические нарушения почек приводят к повышенному образованию активных форм кислорода [10]. Кроме того, некоторые иммунодепрессанты вызывают увеличение окислительного стресса, особенно соединения из группы ингибиторов кальциневрина, и таким образом, косвенно способствуют увеличению риска осложнений [11–12]. Нарушение окислительного баланса оказывает огромную роль на гомеостаз пациента. Патогенез возникающих и развивающихся при этом нарушений включает дефицит кислорода, активацию свободно-радикального окисления – сти-

муляцию перекисного окисления липидов, приводящего к изменению структуры и функции клеточных мембран, повреждению клеточных и субклеточных структур и усугублению патологического состояния [13, 14]. Метаболические, циркулирующие и гемодинамические факторы оказывают большее влияние на функциональное состояние почечного трансплантата посттравматического периода [15].

Учитывая, что эритроциты определяют кислородный гомеостаз организма, нарушение которого вызывает развитие тканевой гипоксии с развитием свободно-радикальных процессов, в работе был проведен анализ функционального состояния эритроцитов доноров и реципиентов в послеоперационном периоде после трансплантации почки. При этом работ по изучению состояния эритроцитов у реципиентов почки не обнаружено, тогда как состояние доноров не только на клеточном, но и на органном уровнях в литературе представлено незначительно. Целью работы ставилось исследование электроцинетических, агрегационных свойств, про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах после трансплантации почки у доноров и в постоперационный период у реципиентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проводилось исследование крови пациентов, которым была произведена трансплантация почки, и доноров в постоперационный период. Операции по эксплантации и трансплантации почки осуществлялись на базе Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства» (далее – ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России), где подобные медицинские вмешательства выполняются начиная с 2006 года [16]. Все пациенты дали добровольное согласие по форме, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 августа 2017 г. № 517н, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Под наблюдением находились 12 пациентов в возрасте от 40 до 54 лет, перенесших операцию по трансплантации почки, пять человек – доноров трансплантации почки и восемь человек – здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Кровь для анализа брали из локтевой вены пациентов во временной динамике – до операции, через 1 неделю, 1, 2, 7, 10, 12 месяцев после операции.

Определение электроцинетических и агрегационных свойств проводили по измерению электрофоретической подвижности эритроцитов (далее – ЭФПЭ) и оптическим измерениям агрегации эритроцитов. ЭФПЭ определяли методом микроэлектрофореза с использованием цитофотометра в нашей модификации [17]. Регистрировали время прохождения эритро-

цитами расстояния 100 мкм в трис-HCl буфере с pH 7,4 при силе тока 8 мА. Величину ЭФПЭ определяли по формуле: $U = S/TN$, где S – расстояние, на которое перемещались клетки; T – время перемещения клеток на расстояние S ; N – градиент потенциала. Величину градиента потенциала определяли по формуле: $N = I/g\chi$, где I – сила тока; g – поперечное сечение камеры; χ – удельная электропроводимость среды. Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов (Degjugina, 2006). В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана T-2000 (GE Healthcare фирма, 20 мг/мл) в ТрисHCl-буфере (pH 7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1:10 по объему) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl. Уровень агрегации (A) рассчитывали по формуле: $A = 100\% - (\text{число свободных (неагрегированных) эритроцитов} \times 100\%) / \text{общее число эритроцитов}$.

Содержание про- и антиоксидантных свойств эритроцитов оценивали по концентрации малонового диальдегида (далее – МДА) и активности каталазы в эритроцитах [18]. Концентрацию МДА в эритроцитах определяли спектрофотометрически по максимуму поглощения при 530 нм при образующейся его реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для расчета концентрации МДА использовали коэффициент молярной экстинкции ($E = 1,56 \times 10^{-5} M^{-1}cm^{-1}$). Активность каталазы анализировали по снижению пероксида водорода (H_2O_2) в пробе. Измерения проводили спектрофотометрически сразу после внесения H_2O_2 в кювету с пробой и через 20 с после внесения при длине волны 240 нм.

Полученные данные представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего. Сравнение полученных величин проведено с применением U-критерия Манна–Уитни. Различия между группами считались достоверными при уровне значимости $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, значения ЭФПЭ были значимо снижены относительно физиологической нормы в течение двух месяцев после операции с последующим восстановлением показателя до уровня значений контрольной группы (рис. 1). Следует отметить, что снижение ЭФПЭ у пациентов наблюдалось также до операции. У доноров почки регистрировалось снижение ЭФПЭ на 1–2-й месяц постоперационного периода (рис. 2).

Снижение ЭФПЭ при различных экстремальных воздействиях и патологии является отражением общей неспецифичной реакции организма на раздра-

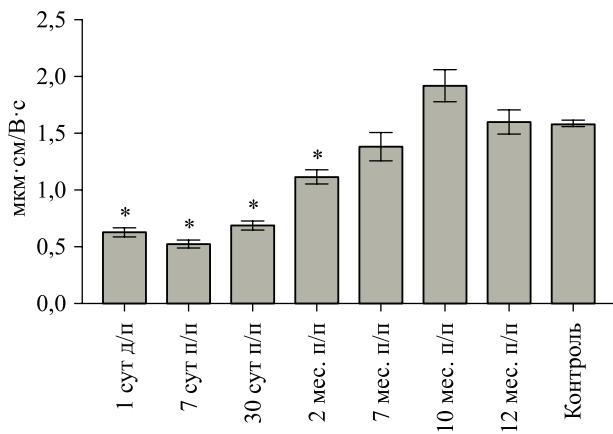


Рис. 1. Динамика ЭФПЭ пациентов, перенесших трансплантацию почки

Примечание. Здесь и на других рисунках: д/п – до операции; п/п – после операции; * – статистически значимые различия относительно контроля ($p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of electrophoretic mobility of erythrocytes in patients with kidney transplantation

Note. Here and in other figures: д/п – before the operation; п/п – after the operation; * – statistically significant differences to control ($p < 0.05$)

житель и критерием выраженности стресс-реакции [19, 20]. Анализ ЭФПЭ позволяет выявить изменение функциональной активности надпочечниковой системы и диагностировать направленность процессов, связанных с активацией или угнетением неспецифической стрессоустойчивости организма [20, 21]. При этом снижение ЭФПЭ наблюдается при активации симпато-адреналовой системы, тогда как рост ЭФПЭ связан с активацией гипофизарно-надпочечниковой системы и повышением резистентности организма [21]. Таким образом, показатель ЭФПЭ на раз-

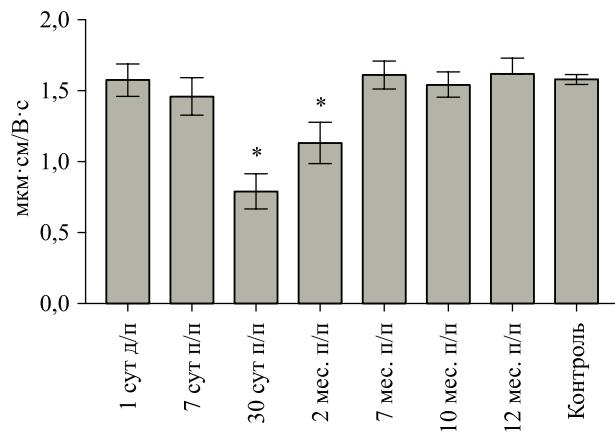


Рис. 2. Динамика ЭФПЭ доноров почки

Fig. 2. Dynamics of electrophoretic mobility of erythrocytes of kidney donor

ных этапах постоперационного периода отражает развитие стресс-реакции у реципиентов и доноров, что регистрируется до 2-го месяца, с постепенной активацией стресс-регулирующих реакций и включением приспособительных механизмов к 7-му месяцу после операции.

Поверхностный заряд эритроцитов определяет агрегационные характеристики клеток, которые оказывают существенную роль на текучесть крови в условиях микроциркуляции. Исследование агрегационных свойств эритроцитов показало, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, наблюдалось повышение агрегации эритроцитов в течение 2 месяцев посттрансплантационного периода ($p \leq 0,001$) (рис. 3). У доноров почки агрегационные свойства эритроцитов статистически значимо не изменились (рис. 4).

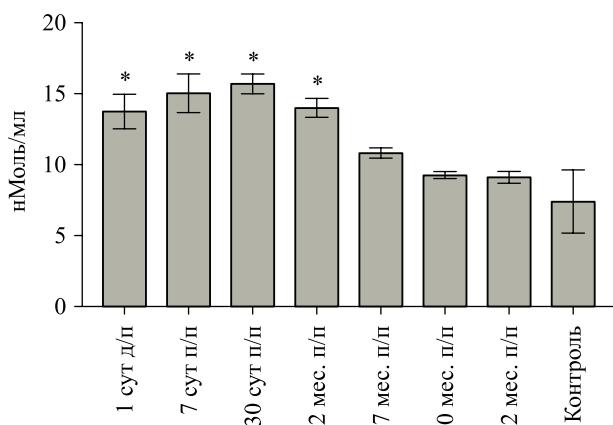


Рис. 3. Динамика агрегации эритроцитов пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 3. Dynamics of aggregation of erythrocytes in patients with kidney transplantation

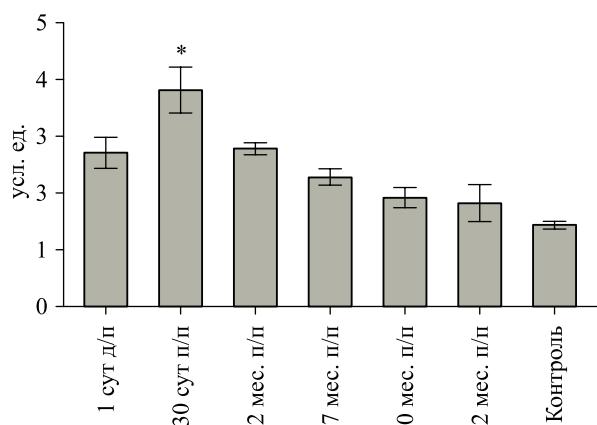


Рис. 4. Динамика агрегации эритроцитов доноров почки

Fig. 4. Dynamics of aggregation of kidney donor erythrocytes

В свою очередь, поверхностные характеристики эритроцитов определяются свойствами клеточных мембран, состояние которых во многом зависит от про- и антиоксидантных процессов. Исследование концентрации МДА показало, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, концентрация МДА в эритроцитах до второго месяца была значимо выше значений контрольной группы (рис. 5), тогда как последующая регистрация концентрации МДА с 7-го месяца не выявила отличий от физиологической нормы. Показано, что у доноров почки наблюдалось повышение концентрации МДА на 7–30-е сутки после операции с последующим восстановлением к значениям нормы (рис. 6).

В свою очередь, анализ активности каталазы в эритроцитах выявил ее снижение у пациентов, пе-

ренесших трансплантацию почки в течение первого месяца после операции ($p = 0,0040$) (рис. 7). У доноров почки не наблюдалось изменения активности каталазы (рис. 8).

Анализ полученных результатов свидетельствует, что при трансплантации почки наблюдается снижение ЭФПЭ, сопровождающееся усилением агрегации и липопероксидации. У доноров почки снижение ЭФПЭ менее выражено и происходит на фоне увеличения концентрации МДА. Усиление ПОЛ клеточных мембран приводит к уплотнению либо деструкции липидного бислоя, повышению его микроравнозности, нарушению функциональной активности ферментов, изменению мембранный проницаемости и поверхностного заряда, что может отражаться на показателях жизнеспособности клеток [22]. При

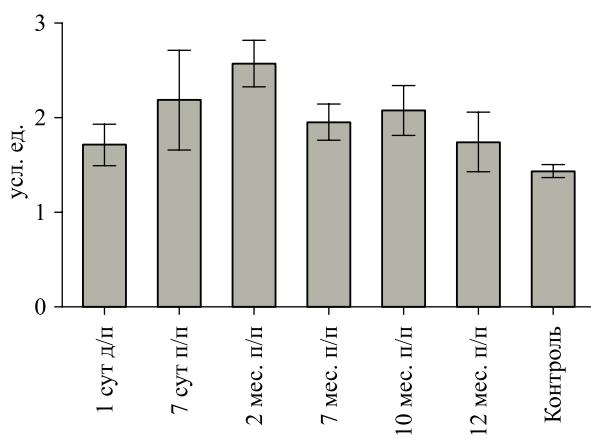


Рис. 5. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 5. The concentration of malone dialdehyde in erythrocytes in patients with kidney transplantation

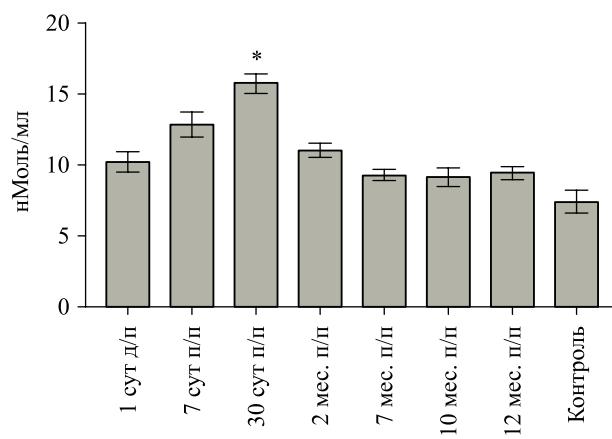


Рис. 6. Концентрация малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови доноров почки

Fig. 6. The concentration of malone dialdehyde in erythrocytes of kidney donor

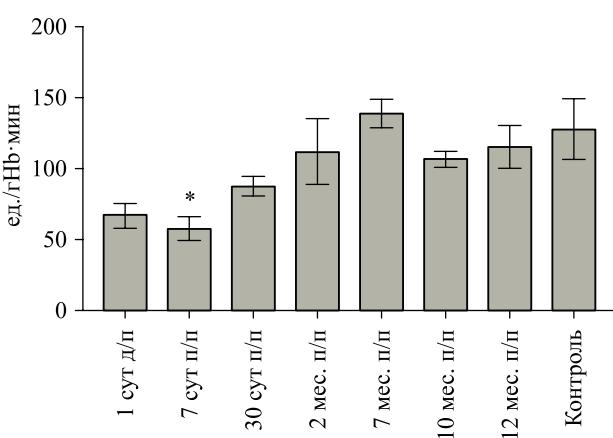


Рис. 7. Показатель каталазной активности эритроцитов у пациентов, перенесших трансплантацию почки

Fig. 7. The activity of catalase of erythrocytes in patients with kidney transplantation

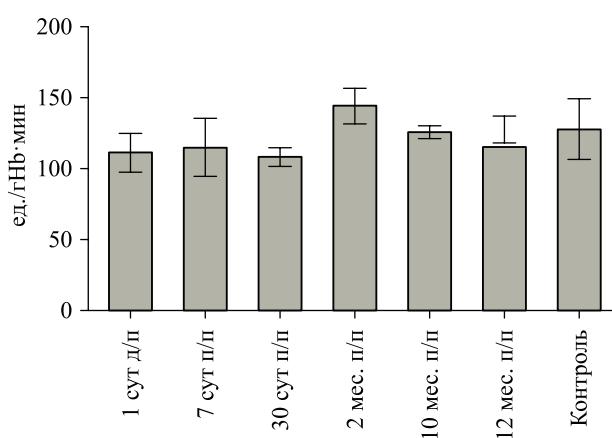


Рис. 8. Показатель каталазной активности эритроцитов у доноров почки

Fig. 8. The activity of catalase of erythrocytes of kidney donor

этом необходимо учитывать, что уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов снижает супензионную стабильность крови, увеличивает агрегацию эритроцитов, что вызывает замедление кровотока и в конечном итоге приводит к неблагоприятным изменениям макрореологических показателей крови [23]. Поскольку в исследуемых группах не происходит увеличения активности каталазы в ответ на усиление окислительного стресса, можно предположить, что наблюдаемые изменения опосредованы системным ответом организма. Так, активация симпатоадреналовой системы сопровождается усилением образования активных форм кислорода при аутоокислении адреналина [24]. Взаимодействие адреналина с рецепторами эритроцитов вызывает активацию фосфолипаз и увеличение перекисного окисления липидов. Нарушение структурных характеристик эритроцитов приведет к снижению их способности эффективно участвовать в тканевой перфузии и доставке кислорода клеткам.

Ишемия приводит к снижению уровня энергетического обмена вследствие истощения запасов макроэргических фосфатов. В последующем наблюдается извращение специфического внутриклеточного метаболизма, нарушение ферментативной активности, интенсификация анаэробного гликолиза, изменения pH. Изменение активности ферментов в условиях гипоксии ведет к дестабилизации клеточных мембран и мембран органелл, что проявляется нарушением их проницаемости, нарушением работы ионных насосов, внутриклеточными электролитными нарушениями. Происходит уменьшение количества нормально функционирующих клеток трансплантата [15].

Известно, что метаболизм клеток в условиях ишемии приводит к лизису клеточных мембран с освобождением большого количества ферментов и вазоактивных веществ, что негативно оказывается на состоянии реципиента [25].

В свою очередь, восстановление ЭФПЭ отражает уменьшение стрессовой реакции и наблюдается при увеличении активности гипофизарно-надпочечниковой системы [26]. Ключевая роль принадлежит кортизолу в обеспечении гомеостаза всего гипotalамо-гипофизарно-кортикоидного комплекса, ответственного за развитие неспецифических механизмов реактивности организма [27]. Кортикостероиды вызывают антиоксидантный эффект [28], и можно предположить, что снижение концентрации МДА опосредовано действием нарастающей в ходе развития адаптационных процессов концентрации кортикостероидов.

Таким образом, результатами настоящего исследования показано, что трансплантация почки проявляется на клеточном и на системном уровне. На клеточном уровне понижение стабильности структуры

мембранных, которая во многом определяется процессами перекисного окисления липидов, приводит к снижению электроотрицательности эритроцитов. На системном уровне изменение ЭФПЭ свидетельствует о развитии стресс-реакции с постепенным повышением резистентности организма. Полученные данные свидетельствуют об изменениях функциональных свойств эритроцитов при трансплантации почки у реципиентов, а также у доноров, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later – progress, challenges, and promises. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (26): 2761–2766. doi: 10.1056/NEJMMon043418.
2. Kiyokazu Akioka, Sirou Takahara, Seiji Ichikawa, Norio Yoshimura, Takahiro Akiyama, Shinichi Ohshima. Factors predicting long-term graft survival after kidney transplantation: multicenter study in Japan. *World Journal of Surgery*. 2005; 29 (2): 249–256. doi: 10.1007/s00268-005-7531-8.
3. Столляр АГ. Влияние анемии на результаты трансплантации почки. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 24–27. Stolyar AG. Effect of anemia on the results of kidney transplantation. *Clinical medicine (Russian Journal)*. 2015; 93 (12): 24–27. [In Russ, English abstract].
4. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C et al. Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018; 102 (11): 1795–1814. doi: 10.1097/TP.0000000000002366.
5. Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2013; 18 (4): 463–469. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636c71.
6. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2004; 19 (5): 54–58. doi: 10.1093/ndt/gfh1057.
7. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2007; 7 (4): 818–824. doi: 10.1093/ndt/gfh1057.
8. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. *Лечебное дело*. 2013; 3: 47–52. Vatazin AV,

- Zulkarnaev AB. Kidney Transplantation as an Optimal Treatment for Chronic Kidney Disease. *The Journal of General Medicine*. 2013; 3: 47–52. [In Russ, English abstract].
9. Robertson AJ, Nargund V, Grey DW, Morris PJ. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2000; 15 (11): 1865–1868. doi: 10.1093/ndt/15.11.1865.
 10. Gnjatic S, Wheeler C, Ebner M, Ritter E, Murray A, Altorki NK et al. Seromic analysis of antibody responses in non-small cell lung cancer patients and healthy donors using conformational protein arrays. *Journal of Immunological Methods*. 2009; 1–2 (341): 50–58. doi: 10.1016/j.jim.2008.10.016. Epub 2008 Nov 28.
 11. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. *Circulation*. 2015; 18 (131): 1608–1639. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
 12. An C, Akankwasa G, Liu J, Wang D, Cheng G, Zhang J et al. Urine markers of renal tubular injury in idiopathic membranous nephropathy: A cross sectional study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019; 492: 7–11. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.015.
 13. Беляков НА, Семеско СГ. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение. *Эфферентная терапия*. 2005; 11 (1): 5–21. Belyakov NA, Semesko SG. Antioxidant activity of human biological fluids: methodology and clinical value. *Efferentnaya terapiya*. 2005; 11 (1): 5–21. [In Russ, English abstract].
 14. Лобанова НА, Боровков НН. Спорные вопросы влияния уремической интоксикации и свободнорадикальных процессов на развитие у больных анемии при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Медицинский альманах*. 2010; 3 (12): 152–155. Lobanova NA, Borovkov NN. The disputable issues of influence of uraemic intoxication and free-radical processes on the development of anaemia of patients at terminal stage of chronic renal insufficiency. *Medical Almanac*. 2010; 3 (12): 152–155. [In Russ, English abstract].
 15. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Кантария РО, Артемов ДВ. Гуморальные факторы патогенеза ишемии/реперфузии при трансплантации почки. *Уральский медицинский журнал*. 2012; 13 (105): 94–97. Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Kantaria RO, Artemov DV. Humoral pathogenesis ischemia/reperfusion injury factors in renal transplantation. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2012; 13 (105): 94–97. [In Russ, English abstract].
 16. Романов СВ, Абаева ОП, Александрова ОЮ, Смирнова ГЮ. Проблемы и перспективы построения системы органного донорства в регионе (на примере Нижегородской области). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 57–63. Romanov SV, Abaeva OP, Alexandrova OYu, Smirnova GYu. Issues and perspectives of building a regional system of donor services (on the example of Nizhny Novgorod region). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (1): 57–63. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-57-63. [In Russ, English abstract].
 17. Boyarinov GA, Yakovleva EI, Zaitsev RR, Bugrova ML, Boyarinova LV, Solov'eva OD et al. Pharmacological Correction of Microcirculation in Rats Suffering from Traumatic Brain Injury. *Cell and Tissue Biology*. 2017; 11 (1): 65–72. doi: 10.1134/S1990519X17010023.
 18. Дерюгина АВ, Шумилова АВ. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность НА/К-атфазы эритроцитов в посттравматический период черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 11: 51–55. Deryugina AV, Shumilova AV. An influence of cytoflavin on oxidative stress and activity of Na/K-ATPase of erythrocytes after brain trauma. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017; 11: 51–55. doi: 10.17116/jnevro20171171151-55. [In Russ, English abstract].
 19. Козинец ГИ, Попова ОВ, Будник МИ, Шмаров ДА, Погорелов ВМ, Проценко ДД. Электрический заряд клеток крови. М.: Практическая медицина, 2007; 208. Kozinec GI, Popova OV, Budnik MI, Shmarov DA, Pogorelov VM, Procenko DD. Elektricheskij zaryad kletok krovi. M.: Prakticheskaya medicina, 2007; 208.
 20. Крылов ВН, Дерюгина АВ, Плескова СН. Электрофоретическая подвижность и морфометрия эритроцитов крыс при стрессовых воздействиях. *Современные технологии в медицине*. 2010; 4: 23–26. Krylov VN, Deryugina AV, Pleskova SN. Electrophoretic mobility and morphometry of the rat erythrocytes at the stress effects. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2010; 4: 23–26. [In Russ, English abstract].
 21. Дерюгина АВ, Мартусевич АА, Веселова ТА. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма. *Известия Уфимского научного центра Российской академии наук*. 2015; 3: 58–63. Deryugina AV, Martusevich AA, Veselova TA. Molecular and cellular mechanisms of stress response realization in the organism. *Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra Rossiijskoj Akademii nauk*. 2015; 3: 58–63. [In Russ, English abstract].
 22. Алясова АВ, Терентьев ИГ, Цыбусов СН, Ведунова МВ, Мищенко ТА, Шахова КА и др. Новые представления о механизмах действия доксорубицина и озона на злокачественные клетки печени. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9 (2): 145–149. Alyasova AV, Terentiev IG, Tsybusov SN, Vedunova MV, Mishchenko TA, Shakhova KA et al. Novel notions of the mechanisms of action of doxorubicin and ozone on malignant hepatic cells. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9 (2): 145–149. doi: 10.17691/stm2017.9.2.18. [In Russ, English abstract].
 23. Sprague R, Ellsworth M, Stephenson A, Kleinhenz M. Deformation-induced ATP release from red blood cells

- requires CFTR activity. *American Physiological Society*. 2010; 26 (2): 168–174.
24. Бизенкова МН, Романцева МГ, Чеснокова НП. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные исследования*. 2006; 1: 17–21. Bizenkova MN, Romantseva MG, Chesnokova NP. Metabolic effects of antioxidants in acute anoxic hepatoxia. *Fundamental research*. 2006; 1: 17–21. [In Russ, English abstract].
25. Гольдин ММ, Евсеев АК, Ельков АН, Пинчук АВ, Царькова ТГ. Разработка и оценка эффективности использования электрохимического прогностического критерия развития осложнений у пациентов после трансплантации почки. *Трансплантология. The Russian Journal of Transplantation*. 2015; 3: 6–10. Gol'din MM, Evseev AK, El'kov AN, Pinchuk AV, Tsar'kova TG. Development and efficacy evaluation of the electrochemical predictor of complications in patients after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2015; 3: 6–10. [In Russ, English abstract].
26. Антипенко ЕА, Дерюгина АВ, Густов АВ. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессоустойчивость и компенсаторные возмож- ности пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (12): 74–78. Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. An effect of cytoprotective therapy on stress resistance and compensatory abilities of patients with chronic cerebral ischemia. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115 (12): 74–78. doi: 10.17116/jnevro201511511274-78. [In Russ, English abstract].
27. Калий ВВ. Состояние синтеза и метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных раком гортани молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25 (1): 15–16. Kalyi VV. Synthesis and metabolism of glucocorticoid hormones in patients of young age groups having laryngeal cancer. *The Siberian Medical Journal*. 2010; 25 (1): 15–16. [In Russ, English abstract].
28. Сергеев ПВ. Стероидные гормоны. М.: Наука, 1984; 240. Sergeev P.V. Steroidnye gormony. M.: Nauka, 1984; 240.

*Статья поступила в редакцию 22.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 22.11.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-80-85

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕГМЕНТА ТРАХЕИ ПРИМАТОВ

А.Л. Акопов¹, Г.В. Папаян¹, С.Д. Горбунков¹, С.В. Орлов², Д.Д. Карап-оглы²,
П.А. Капланян², Е.А. Губарева³, Е.В. Куевда³, Д.М. Кузнецова³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАН», Сочи, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Цель. Определение возможности использования индоцианиновой флуоресцентной ангиографии для оценки реваскуляризации тканеинженерной конструкции, полученной на основе децеллюляризованного биологического матрикса трахеи приматов, в том числе с использованием мезенхимных стволовых клеток, после ее гетеротопической аллотрансплантации. **Материал и методы.** Донорами трахеи послужили два самца павиана гамадрила. После децеллюляризации участки донорских трахей, по 4 см каждый, имплантированы под боковой участок широчайшей мышцы спины двум здоровым приматам, одному после рецеллюляризации мезенхимными стволовыми клетками (животное 1), второму – без проведения рецеллюляризации (животное 2). Иммуносупрессивную терапию не проводили. Наличие кровотока в трансплантированном сегменте трахеи оценивали через 60 суток после трансплантации путем хирургического выделения лоскута широчайшей мышцы спины с трансплантированным сегментом трахеи с сохранением кровотока по торакодорзальной артерии. Визуализацию инфракрасной индоцианиновой флуоресцентной ангиографии проводили с помощью мультиспектрального флуоресцентного органоскопа «FLUM-808». **Результаты.** Через 60 суток после имплантации хрящевой каркас трахеи макроскопически представлялся сохранным у обоих животных, плотно интегрированным в мышечную ткань, естественного цвета. После внутривенного введения индоцианина зеленого у обоих животных удалось визуализировать сосуды трахеи, четко различались межхрящевые сосуды и участки хрящевых полуколец, лишенные сосудов, весь имплантированный сегмент практически равномерно васкуляризирован, локальных нарушений кровоснабжения не отмечалось. Яркость флуоресценции сосудов трахеи у животного 1 составила 193 ± 17 у. е., у животного 2 – 198 ± 10 у. е., в то время как средняя яркость мышцы в зоне имплантации у животного 1 – 159 ± 9 у. е., а у животного 2 – 116 ± 8 у. е. **Заключение.** Индоцианиновая флуоресцентная ангиография характеризуется высокой контрастностью получаемых изображений, высокой чувствительностью, что может позволить визуализировать проходимость сосудистой сети и оценить степень неоангиогенеза после экспериментальной трансплантации сегмента трахеи на разных этапах эксперимента без эвтаназии животного.

Ключевые слова: трахея, тканеинженерная, трансплантация, ангиография, флуоресценция.

Для корреспонденции: Акопов Андрей Леонидович. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8.
Тел. (921) 939-37-23. E-mail: akopovand@mail.ru

Corresponding author: Andrey Akopov. Address: 6/8, L. Tolstogo str., St. Petersburg, Russian Federation.
Tel. (921) 939-37-23. E-mail: akopovand@mail.ru

FLUORESCENCE IMAGING IN EVALUATING THE REVASCULARIZATION OF HETEROGENOTOPICALLY TRANSPLANTED PRIMATE TRACHEA SEGMENT

A.L. Akopov¹, G.V. Papayan¹, S.D. Gorbunkov¹, S.V. Orlov², D.D. Karal-Ogly²,
P.A. Kaplanyan², E.A. Gubareva³, E.V. Kuevda³, D.M. Kuznetsova³

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Objective: to assess the potentials of using indocyanine green fluorescence angiography in evaluating revascularization of tissue-engineered construct that was obtained from the decellularized biological matrix of primate trachea, including using mesenchymal stem cells, after heterotopic tracheal allotransplantation. **Material and methods.** Tracheas were obtained from two male hamadryas baboons. After decellularization, 4 cm segments of tracheas were implanted under the lateral part of the latissimus dorsi in two healthy primates, one after recellularization with mesenchymal stem cells (animal 1), and the second without recellularization (animal 2). Immunosuppressive therapy was not performed. Blood flow in the transplanted segment of the trachea was evaluated 60 days after transplantation by surgical isolation of the flap of the latissimus dorsi with the transplanted segment of the trachea, while maintaining blood flow through the thoracodorsal artery. Indocyanine green near-infrared fluorescence angiography was visualized using a FLUM-808 multispectral fluorescence organoscope. **Results.** Sixty days after implantation, the tracheal cartilaginous framework macroscopically appeared to be intact in both animals, tightly integrated into the muscle tissue. The framework retained its natural color. After intravenous injection of indocyanine green, the tracheal vessels were visualized in both animals. Intercartilaginous vessels and portions of the cartilaginous semi-rings devoid of vessels were clearly distinguished. The entire implanted segment was almost uniformly vascularized. No local disruptions in blood supply were observed. The fluorescence brightness of the tracheal vessels was 193 ± 17 cu and 198 ± 10 cu in animals 1 and 2, respectively. The average muscle brightness in the implantation zone was 159 ± 9 cu and 116 ± 8 cu in animals 1 and 2, respectively. **Conclusion.** Indocyanine green fluorescence angiography is characterized by high-contrast images and high sensitivity. This facilitates vascular patency visualization and allows to assess the degree of neoangiogenesis after experimental transplantation of the tracheal segment, at different stages of experiment, without euthanizing the animal.

Keywords: trachea, tissue engineering, transplantation, angiography, fluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания трахеи, как опухолевые, так и доброкачественные, нередко требуют хирургического лечения. При необходимости резекции не более 50% длины трахеи технически выполнима радикальная операция – циркулярная резекция соответствующего участка трахеи; резекция трахеи большей протяженности, по мнению большинства хирургов, сопровождается значимым риском осложнений и считается маловыполнимой [1]. Радикальным путем решения этой проблемы может быть замещение пораженной части или всей трахеи трупным донорским органом или тканеинженерной конструкцией (ТИК) [2]. Регенеративная медицина представляет собой новую перспективную междисциплинарную сферу научных исследований и клинической практики, методы которой позволяют избежать необходимости прижизненного постоперационного иммuno-supрессивного лечения. Тканевая инженерия подразумевает моделирование и создание биологических или синтетических каркасов трахеи с целью замещения пораженного органа. При этом крайне важно, чтобы матрикс биоинженерно-

го органа повторял механические и биологические свойства внеклеточного матрикса нативного органа, имел трехмерную структуру, способствующую прикреплению, росту и размножению соответствующего типа клеток, обеспечивал миграцию клеток и приток ростовых факторов, поддерживал неоангиогенез и адекватную реиннервацию. К сожалению, на настоящий момент имеется негативный опыт клинического использования ТИК трахеи на основе как синтетического, так и децеллюляризованного матрикса, в том числе при репопуляризации стволовыми клетками реципиента. Большинство попыток одномоментных аллотрансплантаций донорского органа также заканчивались неудовлетворительно, что было связано со сложностью обеспечения адекватной васкуляризации трансплантата в послеоперационном периоде [3]. Попытки обеспечения реваскуляризации трансплантированной трахеи лоскутом большого сальника, пересадкой ее в комплексе со щитовидной железой, применение техники наложения микрососудистых анастомозов, в подавляющем числе случаев сопро-

вождались серьезными осложнениями и лизисом донорской трахеи [4, 5].

Основными причинами неудач трансплантации трахеи, как показывает существующий ограниченный клинический опыт, являлось отсутствие достаточного формирования на ее внутренней поверхности эпителиальной выстилки, а также потеря каркасной функции за счет лизиса, в первую очередь, хрящевой трахеи. Именно для предупреждения таких осложнений необходимо как минимум добиться адекватной реваскуляризации трансплантированного органа. По мнению ряда исследователей, наиболее перспективный метод повышения количества благоприятных исходов при проведении трансплантации трахеи может основываться на предварительной гетеротопической имплантации донорского органа в хорошо васкуляризованные ткани реципиента (большой сальник, мышцы) с последующим проведением ортопедической трансплантации на сосудистой ножке [6]. Этот метод позволяет произвести префабрикацию ТИК для повышения ее приживаемости и снижения риска осложнений.

В то же время обычным визуальным осмотром доказать наличие хорошей реваскуляризации *in vivo* не представляется возможным. Эту задачу можно решать методом индоцианиновой ангиографии, основанной на системном введении в кровоток красителя индоцианина зеленого (ИЦЗ), с последующим наблюдением зоны интереса в свете инфракрасной флуоресценции [7–9].

Цель исследования: определение возможности использования индоцианиновой флуоресцентной ангиографии для оценки реваскуляризации ТИК трахеи, полученной на основе децеллюляризованного биологического матрикса трахеи приматов, в том числе с использованием мезенхимных стволовых клеток, после ее гетеротопической аллотрансплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Получение донорских трахей, рецеллюляризацию ацеллюлярного матрикса трахеи и оперативные вмешательства на павианах гамадрилах проводили на базе НИИ медицинской приматологии РАН (ФГБНУ «НИИ МП»). Имплантация и эксплантация трахеи, а также методическое и аппаратное обеспечение инфракрасной флуоресцентной ангиографии выполнялось сотрудниками ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Децеллюляризация донорских трахей проводилась на базе лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины Кубанского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ МП».

Донорами трахеи послужили два самца павиана гамадрила, умершие от естественных причин в возрасте 6 и 7 лет; вес животных составил 9 и 10 кг

соответственно. В течение 60 минут после смерти приматов произведено патологоанатомическое исследование, иссечение и эксплантация шейного и грудного отделов трахеи в асептических условиях. Транспортировку в лабораторию для проведения децеллюляризации выполняли в течение 24 часов от момента эксплантации в стерильных контейнерах в фосфатно-солевом буферном растворе с добавлением 2% раствора антибиотика и антимикотика при температуре не выше 4 °C.

Децеллюляризацию обеих трахеи проводили по единому протоколу: после удаления соединительной ткани и промывания фосфатно-солевым буфером трахею помещали в специализированный биореактор ORCA (Harvard Apparatus, США) на ротационную платформу. Процедура включала в себя 3 цикла обработки детергентами и энзимами по 24 часа каждый: 4% раствором дезоксихолата натрия в комбинации с 0,002 М раствором Na₂-ЭДТА (Sigma Aldrich, США), затем – 1% раствором додецил сульфата натрия и свиной панкреатической ДНКазой-I 2000 ЕД / 200 мл фосфатного буфера с кальцием и магнием (Sigma Aldrich, США; Gibco, LifeTechnologies, США). Децеллюляризацию завершали промыванием трахеи в 10% растворе хлоргексидина биглюконата в фосфатном буфере с трехкратной сменой раствора каждые 8 часов.

После завершения децеллюляризации биологический каркас не более чем через 12 часов транспортировали в стерильном контейнере с фосфатным буфером, содержащим антибиотик-антимикотик, в лабораторию ФГБНУ «НИИ МП». В качестве реципиентов тканеинженерной трахеи выбраны два здоровых павиана гамадрила мужского пола в возрасте 1 года и весом около 5 кг. Участки донорских трахеи, по 4 см каждый, имплантированы под боковой участок широчайшей мышцы спины. Одному примату имплантирован участок трахеи после рецеллюляризации мезенхимными стволовыми клетками – (животное 1), второму – без проведения рецеллюляризации (животное 2). Подготовка стволовых клеток и процесс рецеллюляризации осуществлялись по описанному ранее протоколу [3].

Все операции проводились по общему плану: после эпилияции правого бокового отдела грудной стенки, под общим внутривенным наркозом (локтевая вена) производили кожный разрез длиной около 7 см, выделяли наружную поверхность широчайшей мышцы спины и под выделенный участок мышцы вшивали участок донорской трахеи с помощью трех лигатур Пролен 4.0, причем имплантат полностью, циркулярно окантовывали мышцей (рис. 1). Рану ушивали без оставления дренажа наглухо. В течение 5 дней после операции животным проводили антибиотико-профилактику цефтриаксоном в объеме 300 000–500 000 Ед/сут (в зависимости от массы тела); также в течение 3 дней внутримышечно вводили 2 мл ке-

торола. Иммуносупрессивную терапию и терапию кортикостероидами в послеоперационном периоде не проводили.

Наличие кровотока в трансплантированном сегменте трахеи оценивали через 60 суток после трансплантации. Под общим наркозом проводилось выделение лоскута широчайшей мышцы спины с трансплантированным сегментом трахеи с сохранением кровотока по торакодорзальной артерии (рис. 2); зона интереса определялась интраоперационно пальпаторно, а также по локализации нитей, которыми фиксировались участки трахеи. Затем внутривенно струйно вводился раствор индоцианина зеленого в дозировке 1 мг в 10 мл воды для инъекций. Визуализацию инфракрасной флуоресцентной ангиографии проводили с помощью мультиспектрального флуоресцентного органоскопа «FLUM-808» [8, 9], включающего в себя инфракрасный диодный лазер с волоконным выводом ($\lambda = 808$ нм, мощность 5 Вт) для возбуждения флуоресценции ИЦЗ и установленную на штативе малогабаритную мультиспектральную телевизионную систему, регистрирующую изображения в четырех участках спектра, в том числе в инфракрасном диапазоне 820–850 нм, в котором излучает ИЦЗ. Камера соединена через порт USB 3.0 с компьютером, работающим под управлением специализированной программы «RSScam». Данная система позволяет регистрировать фото- и видеоизображения с разрешением 960×960 пикселей с частотой 25 кадров/с и производить количественную оценку яркости инфракрасной флуоресценции в зоне интереса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все хирургические вмешательства проведены по заранее намеченному плану. Интра- и послеоперационных осложнений отмечено не было. Ни одно животное во время проведения хронического эксперимента не погибло.

Качество децеллюляризации трахеи, определенное при проведении рутинных гистологических исследований и при количественном определении резидуальной ДНК признано удовлетворительным и достаточным для продолжения эксперимента. Окрашивание гематоксилином и эозином децеллюляризованной трахеи не выявило наличия сохранных ядер и клеток, как в слизистой оболочке, так и в подслизистом слое, однако в хрящевой части сохранялись единичные клетки со значительно поврежденными ядрами.

Через 60 суток после проведения гетеротопической имплантации имплантированные фрагменты трахеи обнаружены у обоих животных, хрящевой каркас трахеи макроскопически представлялся сохранным, плотно интегрированным в мышечную ткань, естественного цвета (рис. 3, а); при этом мембранные стенки трахеи, и соответственно, просвет

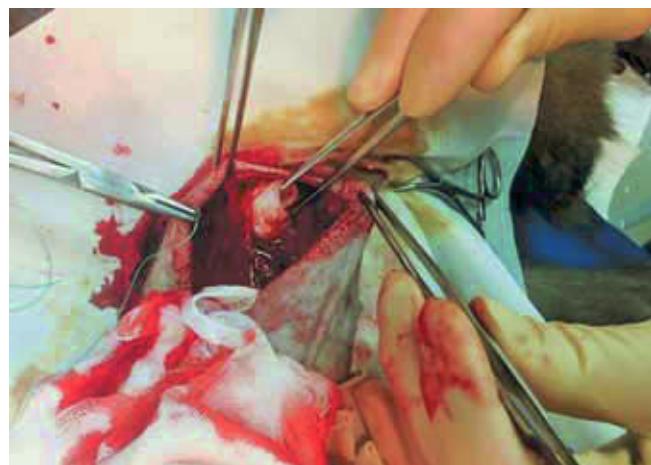


Рис. 1. Процесс имплантации децеллюляризованной трахеи

Fig. 1. Implantation of a decellularized trachea



Рис. 2. Выделение лоскута широчайшей мышцы спины с трансплантированным сегментом трахеи через 60 дней после гетеротопической трансплантации

Fig. 2. Dissection of the latissimus dorsi flap with a transplanted segment of the trachea 60 days after heterotopic transplantation

трахеи, отсутствовали. У животного 1 степень рубцовых изменений мышечной ткани выражена минимально, контуры трахеи ровные. У животного 2 в зоне имплантации выражен рубцовый процесс, имели место сращения с соседними мышцами, края имплантированной трахеи пальпаторно четко не определялись. У обоих животных около половины длины имплантированной трахеи отделены от широчайшей мышцы спины, именно эти участки являлись зоной

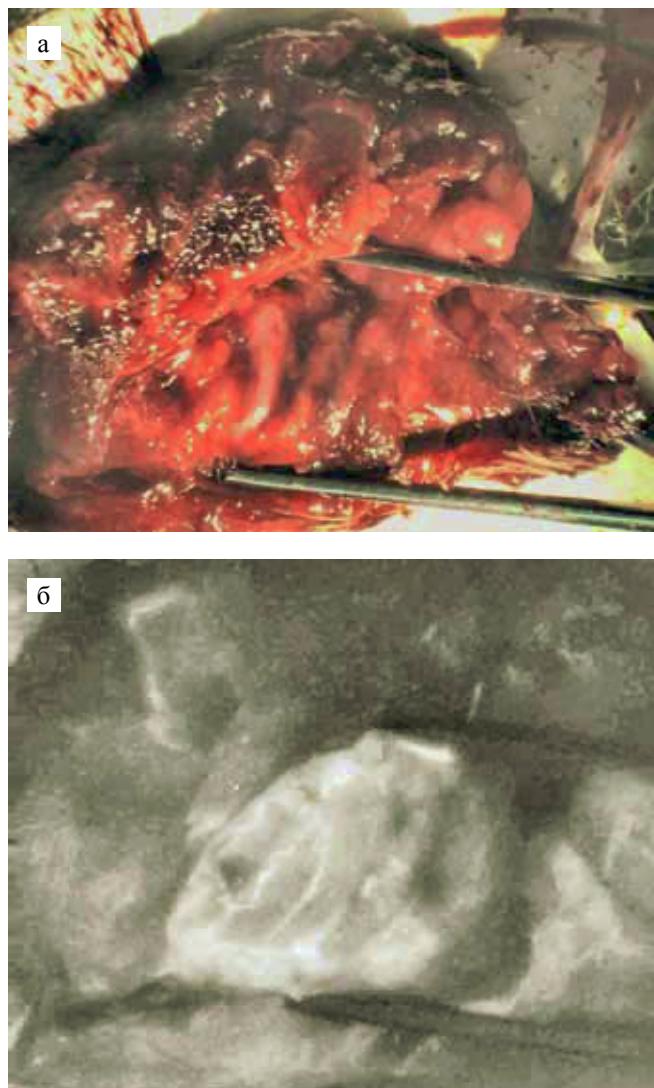


Рис. 3. Макроскопическая оценка имплантированного сегмента трахеи (животное 1): а – в белом свете; б – в свете инфракрасной флуоресцентной ангиографии с ИЦЗ

Fig. 3. Macroscopic evaluation of the implanted segment of the trachea (animal 1): a – in white light; б – in the light of ICG infrared fluorescence

интереса в процессе визуализации флуоресцентной ангиографии.

Сразу после введения ИЦЗ в операционной ране определялось сильное свечение в инфракрасном режиме, при этом локализация свечения соответствовала выделенному участку широчайшей мышцы. У обоих животных удалось визуализировать сосуды трахеи; четко различались межхрящевые сосуды и участки хрящевых полуколец, лишенные сосудов (рис. 3, б). Весь имплантированный сегмент практически равномерно васкуляризирован, локальных нарушений кровоснабжения не отмечалось. Яркость флуоресценции сосудов трахеи у животного 1 составила 193 ± 17 у. е., у животного 2 – 198 ± 10 у. е., в то время как средняя яркость мышцы в зоне имплантации у животного 1 – 159 ± 9 у. е., а у животно-

го 2 – 116 ± 8 у. е.; то есть яркость флуоресценции имплантированной трахеи у обоих животных была одинаковой, причем заметно большей по сравнению с яркостью окружающих участков мышц. В дальнейшем, в течение примерно 60 секунд, интенсивность флуоресценции падала, причем как в мышце, так и в имплантированной трахее.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регенеративная медицина предлагает метод замещения totally поврежденной трахеи на ткане-инженерный орган тем пациентам, которые ранее считались неизлечимыми. Преимуществом данного подхода является полный отказ от иммuno-супрессивной терапии в послеоперационном периоде [2]. Однако следует отметить, что на сегодняшний день механизмы регулирования регенеративными процессами в самом организме не изучены в полной мере. Это существенно затрудняет совершенствование терапевтических подходов, что само по себе является сложнейшей задачей и требует не одного десятилетия научных исследований и наблюдений. Авторы исследования планировали получить ответ на вопрос о возможности префабрикации ТИК трахеи при ее гетеротопической трансплантации с целью восстановления кровотока в трансплантированном органе, что является одним из самых важных аспектов восстановления функции органа, а также изучить возможности относительно нового метода визуализации сосудов с помощью индоцианиновой флуоресцентной ангиографии. Существующие методики визуализации сосудистого русла с использованием классических красителей с тропностью к тканям (например, трипановый синий), к сожалению, не обеспечивают возможности прижизненной оценки проходимости сосудов и требуют выведения животного из эксперимента на каждом этапе исследования. Это не позволяет отследить процесс неоангиогенеза в динамике при трансплантации тканеинженерных конструкций. Именно этих недостатков лишена инфракрасная флуоресцентная визуализация скрытых от глаз особенностей состояния тканей в функционирующих органах, основанная на использовании флуоресцирующих свойств индоцианина зеленого [9].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что имплантация тканеинженерного комплекса трахеи, как подвергнутого рецеллюляризации, так и без нее, сопровождается включением трансплантированного сегмента трахеи в кровоток через 60 суток после имплантации. Выраженные фиброзные изменения в зоне имплантации у животного 2 могут свидетельствовать о более выраженной реакции иммунной системы реципиента на имплантацию донорской трахеи при отсутствии проведения рецеллюляризации. Механизм восстановления кровотока в трансплантированной трахее достаточно сложен и складывается из множества факторов [10]. Принци-

пиально важно, что флуоресцентная ангиография является информативным методом оценки реваскуляризации трахеи [11]. Интенсивность флуоресценции мышц и трансплантированных сегментов оказалась практически одинаковой.

Можно констатировать, что у обоих животных произошла стимуляция неоангиогенеза, причем произошло это вне зависимости от рецеллюляризации мезенхимными стволовыми клетками. Конечно, этого недостаточно для формирования полноценной органной структуры имплантированной трахеи, однако методику индоцианиновой ангиографии можно использовать для мониторинга восстановления кровотока и ортоптически трансплантированного органа, в том числе и при проведении трахеоскопии. Инструментальной основой для проведения подобных исследований, в том числе в клинических условиях, может служить недавно разработанная видеоэндоскопическая система для бронхоскопии, в которой предусмотрен режим флуоресцентной визуализации в инфракрасной области спектра [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индоцианиновая флуоресцентная ангиография характеризуется высокой контрастностью получаемых изображений, высокой чувствительностью, что может позволить визуализировать проходимость сосудистой сети и оценить степень неоангиогенеза после экспериментальной трансплантации сегмента трахеи на разных этапах эксперимента без эвтаназии животного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Паршин ВД, Выжигина МА, Русаков МА, Паршин ВВ, Титов ВА, Старостин АВ. Постреанимационный рубцовый стеноз трахеи. Современное состояние проблемы – успехи, надежды и разочарования. *Анетезиология и реаниматология*. 2016; 61 (5): 360–366. Parshin VD, Vyzhigina MA, Rusakov MA, Parshin VV, Titov VA, Starostin AV. Postreanimationsyy rubtsovyy stenoz trakhei. Sovremennoye sostoyaniye problemy – uspekhi, nadezhdy i razocharovaniya. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61 (5): 360–366. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-5-360-366>.
- Барановский ДС, Демченко АГ, Оганесян РВ, Лебедев ГВ, Берсенева ДА, Балысин МВ и др. Получение бесклеточного матрикса хряща трахеи для тканеинженерных конструкций. *Вестник РАМН*. 2017; 72 (4): 254–260. Baranovskiy DS, Demchenko AG, Oganesyan RV, Lebedev GV, Berseneva DA, Balyasin MV i dr. Poluchenije beskletochnogo matriksa khryashcha trakhei dlya tkaneinzhenernykh konstruktsiy. *Vestnik RAMN*. 2017; 72 (4): 254–260. doi: 10.15690/vramn723.
- Губарева ЕА, Куюедва ЕВ, Сотников АС, Гилевич ИВ, Гуменюк ИС, Накохов РЗ и др. Перспективы использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток макак резусов для создания тканеинженерных конструкций. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 82–86. Gubareva YeA, Kuyevda YeV, Sotnichenko AS, Gilevich IV, Gumenyuk IS, Nakokhov RZ i dr. Perspektivy ispol'zovaniya mul'tipotentnykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok makak rezusov dlya sozdaniya tkaneinzhenernykh konstruktsiy. *Meditinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 82–86. doi: 10.14300/mnnc.2017.12023.
- Паршин ВД, Люндуп АВ, Тарабрин ЕА, Паршин ВВ. Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 11: 11–19. Parshin VD, Lyundup AV, Tarabrin YeA, Parshin VV. Otdalennyj rezul'tat transplantatsii trakhei: uspekh i nereshennyye problemy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018; 11: 11–19. doi: 10.17116/hirurgia201811111.
- Levashev YN, Akopov AL, Mosin IV. The possibilities of greater omentum usage in thoracic surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1999; 15 (4): 465–468. doi: 10.1016/S1010-7940(99)00041-X.
- Delaere P, van Raemdonck D. Tracheal replacement. *J Thorac Disease*. 2016; 8 (Suppl. 2): 186–196. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.85.
- Акопов АЛ, Папаян ГВ, Ефимов АН, Никитюк ДВ, Япринцев ВО, Магрук МА. Инфракрасная флуоресцентная ангиография при трансплантации трахеи в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164 (10): 519–522. Akopov AL, Papayan GV, Yefimov AN, Nikityuk DB, Yaprincsev VO, Magruk MA. Infrakrasnaya fluorescensnaya angiografiya pri transplantatsii trakhei v eksperimente. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 164 (10): 519–522.
- Papayan GV, Akopov AL. Fluorescence diagnostics in the near-IR: Apparatus, application. *JOT*. 2016; 83 (9): 536–542. doi: 10.1364/JOT.83.000536.
- Papayan GV, Akopov AL. Potentials of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 24: 292–299. doi: 10.1016/j.pdpt.2018.10.011.
- Накохов РЗ, Губарева ЕА, Куюедва ЕВ, Сотников АС, Гуменюк ИС, Могильная ГМ, Каде АХ. Механизмы ангиогенеза при трансплантации тканеинженерных конструкций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (4): 141–145. Nakokhov RZ, Gubareva YeA, Kuyevda YeV, Sotnichenko AS, Gumenyuk IS, Mogil'naya GM, Kade AKh. Mekhanizmy angiofogeneza pri transplantatsii tkaneinzhenernykh konstruktsiy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 19 (4): 141–145. doi: 10.15825/1995-1191-2017-4-141-145.
- Папаян ГВ, Акопов АЛ, Гончаров СЕ, Струй АВ, Казаков НВ. Видеоэндоскопическая система для фотодинамической терапии центрального рака легкого. *Оптический журнал*. 2019; 86 (7): 27–34. Papayan GV, Akopov AL, Goncharov SYe, Struy AV, Kazakov NV. Videoendoskopicheskaya sistema dlya fotodinamicheskoy teraposti tsentral'nogo raka legkogo. *Opticheskiy zhurnal*. 2019; 86 (7): 27–34. doi: 10.17586/1023-5086-2019-86-07-27-34.

*Статья поступила в редакцию 28.08.2019 г.
The article was submitted to the journal on 28.08.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-86-96

ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГКИХ: КОРРЕЛЯЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ

О.П. Шевченко^{1, 2}, С.О. Шарапченко¹, О.М. Цибульникова^{1, 2}, И.В. Пашков¹,
О.Е. Гичкун^{1, 2}, Д.А. Великий¹, Е.Ф. Шигаев¹, Д.О. Олешкевич¹, М.Т. Беков¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российской Федерации

Цель: оценить уровень экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) и ее связь с клиническими и лабораторными параметрами у реципиентов трансплантированных легких. **Материалы и методы.** В исследование включены 57 реципиентов легких в возрасте от 10 до 74 лет (в среднем 35 ± 15), среди которых шестеро детей (9%) – четыре мальчика 10, 12, 13 и 17 лет и девочки 13 и 14 лет – и 51 взрослый реципиент, в том числе 30 мужчин (62,5%). Группу сравнения составили 14 здоровых лиц, значимо не отличающихся по полу и возрасту. Уровни экспрессии исследуемых в плазме крови микроРНК определялись методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Осуществлялся анализ корреляционных связей уровней экспрессии микроРНК с основными показателями общего и биохимического анализа крови. **Результаты.** Установлены достоверно более высокие показатели экспрессии miR-27, miR-101 и miR-339 в плазме крови у пациентов с терминальной стадией хронической дыхательной недостаточности (потенциальных реципиентов легких) по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,02$, $p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно). Экспрессия четырех из пяти не зависела от возраста. Уровень экспрессии miR-339 коррелировал с возрастом потенциальных реципиентов легких ($p = 0,04$), и связь носила обратный характер, $r = -0,46$. Средняя величина уровня экспрессии miR-424 у реципиентов легких в отдаленном периоде после ТЛ оказалась выше, чем у пациентов, ожидающих трансплантацию ($p = 0,03$). При изучении связи уровней экспрессии микроРНК с показателями функции внешнего дыхания в отдаленном посттрансплантационном периоде установлена достоверная прямая связь уровня экспрессии miR-142 ($r = 0,61$; $p = 0,04$) с индексом Тиффно, величина которого более 85% свидетельствует о рестриктивных нарушениях дыхательных путей. Через год и более после трансплантации у реципиентов выявлены тесные прямые корреляции уровней экспрессии miR-27, miR-142 и miR-424 с концентрацией лейкоцитов в крови, а также уровня экспрессии miR-142 с концентрацией sCD40L в этот период. **Заключение.** Сравнительное исследование уровня экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) в плазме крови пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких различной этиологии в терминальной стадии, и у реципиентов легких позволяет сделать заключение о целесообразности дальнейших исследований панели микроРНК для оценки их эффективности в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация легких, биомаркер, микроРНК, miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424, sCD40L, хроническая дыхательная недостаточность.

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (495) 190-35-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (495) 190-35-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

MICRORNA EXPRESSION LEVELS IN LUNG RECIPIENTS: CORRELATIONS WITH CLINICAL AND LABORATORY DATA

O.P. Shevchenko^{1, 2}, S.O. Sharapchenko¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.V. Pashkov¹,
O.E. Gichkun^{1, 2}, D.A. Velikiy¹, E.F. Shigaev¹, D.O. Oleshkevich¹, M.T. Bekov¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the expression levels of miRNA (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 and miR-424) and its relationship with clinical and laboratory parameters in lung transplant recipients. **Materials and methods.** The study included 57 lung recipients aged 10 to 74 years (35 ± 15), including six children (9%) – four boys 10, 12, 13 and 17 years and girls 13 and 14 years old – and 51 adult recipients, including 30 men (62.5%). The control group was made up of 14 healthy individuals that were not significantly different by gender and age. Expression levels of the microRNAs studied in blood plasma were determined via quantitative polymerase chain reaction (PCR). Correlations of miRNA expression levels with complete blood count and biochemical blood test indicators were analyzed. **Results.** Patients with end-stage chronic respiratory failure (potential lung recipients) were found to have significantly higher expression levels of miR-27, miR-101 and miR-339 in plasma than the healthy individuals ($p = 0.02$, $p = 0.03$ and $p = 0.01$, respectively). The expression level of miR-339 correlated with the age of potential lung recipients ($p = 0.04$). It was a negative correlation ($r = -0.46$). The expression levels of the other four miRNAs were age independent. The average expression level of miR-424 in lung recipients in the long-term period after lung transplant was higher than in waitlisted patients ($p = 0.03$). Analysis of the relationship between miRNA expression levels and external respiration function in the long-term post-transplant period showed that miR-142 expression level ($r = 0.61$; $p = 0.04$) positively correlates with the Tiffeneau-Pinelli index. This strong correlation, which exceeds 85%, indicates the presence of restrictive lung diseases. A year and more after transplantation, it was found that in the recipients, there were close positive correlations between miR-27, miR-142, miR-424 expression levels and blood leukocyte concentration, as well as between the miR-142 expression level and the sCD40L concentration during this period. **Conclusion.** A comparative study of the expression level of miRNAs (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 and miR-424) in the blood plasma of patients suffering from end-stage chronic lung diseases of various origin and in lung recipients enables us to conclude that further studies of the miRNA panels are needed in order to assess their effectiveness as potential molecular and genetic markers of post-transplant complications.

Keywords: lung transplantation, biomarker, miRNA, miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424, sCD40L, chronic respiratory failure.

Достигнутое в последние годы значительное улучшение выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, ставит задачу осуществления длительного наблюдения реципиентов с целью ранней диагностики посттранспланационных осложнений, оценки состояния трансплантата, контроля иммуносупрессии. В настоящее время значительное количество исследований направлено на поиск малоинвазивных лабораторных технологий для ранней доклинической диагностики осложнений у реципиентов солидных органов. Изменения концентрации в крови ряда специфических молекул-биомаркеров, вовлеченных в патофизиологические процессы и являющихся индикаторами риска нежелательных событий, связанных с их развитием, является объективным отражением системности процессов, происходящих в организме реципиентов [1].

Трансплантация донорских легких является радикальным и эффективным способом лечения

больных тяжелой дыхательной недостаточностью. Выполнение биопсии трансплантированных легких с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала позволяет верифицировать патологию трансплантата, однако сопряжено с рисками и ограничениями, характерными для инвазивных вмешательств. В качестве потенциальных биомаркеров посттранспланационных осложнений в последние годы активно изучаются микроРНК. МикроРНК представляют собой семейство небольших некодирующих РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида (18–25), которые действуют как регуляторные элементы посттранскрипционных генов. МикроРНК ингибируют синтез белка путем блокирования трансляции посредством спаривания оснований с комплементарной РНК, способствуя тем самым деградации специфической мишени [2]. Считается, что микроРНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков. При этом микроРНК

играют ключевую роль в регулировании функций как здоровых, так и поврежденных клеток. Они тесно связаны с различными биологическими процессами, включая развитие и дифференцировку кроветворных клеток, апоптоз и пролиферацию. Показано, что экспрессия некоторых микроРНК связана с рядом патологических процессов, таких как аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования и отторжение трансплантированных органов [3–5].

Изучение малых сигнальных молекул производится с позиции их потенциальной значимости в патогенезе осложнений у реципиентов после трансплантации и использования в качестве потенциальных мишенией таргетной терапии при отторжении солидных органов [2, 6, 7]. Исследования последних лет показали, что данные об изменении уровня экспрессии отдельных видов микроРНК у реципиентов солидных органов могут быть полезны для ранней диагностики и контроля развития посттрансплантационных осложнений, в том числе отторжения и фиброза трансплантата сердца, почек, печени, легкого [8–11].

Целью настоящего исследования была оценка уровня экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) и ее связи с клиническими и лабораторными параметрами у реципиентов трансплантированных легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 57 реципиентов в возрасте от 10 до 74 лет (в среднем 35 ± 15), которым в период с 2014-го по 2019 г. выполнена трансплантация донорских легких в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Среди них шестеро детей (9%) – четыре мальчика 10, 12, 13 и 17 лет и девочки 13 и 14 лет; а также 51 пациент от 18 до 74 (37 ± 14) лет, в том числе 30 (62,5%) мужчин. Заболеваниями, послужившими причиной развития дыхательной недостаточности и определившими показания к трансплантации, были муковисцидоз ($n = 22$), ХОБЛ ($n = 15$), первичная легочная артериальная гипертензия ($n = 9$), легочный фиброз ($n = 6$), лимфангиолемоматоз ($n = 3$) и бронхоэктатическая болезнь легких ($n = 2$). Максимальная длительность наблюдения реципиентов после ТЛ составила 1808 суток (медиана 294 [85; 545]). Группу сравнения составили 14 здоровых лиц.

Плановое обследование пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и включало полное физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, а также вирусологическое и бактериологическое исследование. При исследовании функции внешнего дыхания

посредством спирометрии производили измерение объемов форсированного выдоха в одну секунду ОФВ1 и форсированной жизненной емкости легких ФЖЕЛ, расчет индекса Тиффно (ОФВ1 / ФЖЕЛ × 100%). Все пациенты получали индукцию базиликсимабом, иммуносупрессивная терапия включала таクロлимус, препараты миофеноловой кислоты и метилпреднизолон, при необходимости назначали эверолимус [12].

Материалом для исследования экспрессии микроРНК служила плазма венозной крови (от 1 до 3 образцов от каждого пациента, в среднем 1,22). Образцы периферической крови пациентов собирались в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА), центрифугировались в течение 10 минут при 3000 оборотов в минуту, после чего плазма крови отделялась от клеточно-го осадка и незамедлительно замораживалась при -20°C . Из 100 мкл плазмы крови с использованием наборов SerumPlasma (Qiagen, США) выделяли суммарную РНК с предварительным добавлением $1,6 \times 10^8$ копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen) после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol. В качестве внутреннего контроля эффективности выделения РНК, синтеза комплементарной ДНК (кДНК) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени использовали Cel-miR-39. Интенсивность экспрессии микроРНК выражалась в относительных единицах, эквивалентных $2^{-\Delta Ct}$, где ΔCt – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39. Статистический анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ «Statistica» v.13.0, StatSoftInc (США). Данные представлены значениями медианы и интерквартильного размаха для непараметрических переменных. Полученные значения экспрессии проверялись на нормальность распределения с дальнейшим применением корреляции Спирмена и U-критерия Манна–Уитни для сравнения независимых переменных. Критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ показал, что уровень экспрессии трех из пяти исследуемых микроРНК (miR-27, miR-101 и miR-339) у пациентов, ожидающих ТЛ, достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,02$, $p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно, рис. 1).

Результаты измерения уровней экспрессии микроРНК представлены в виде значений медианы и интер-

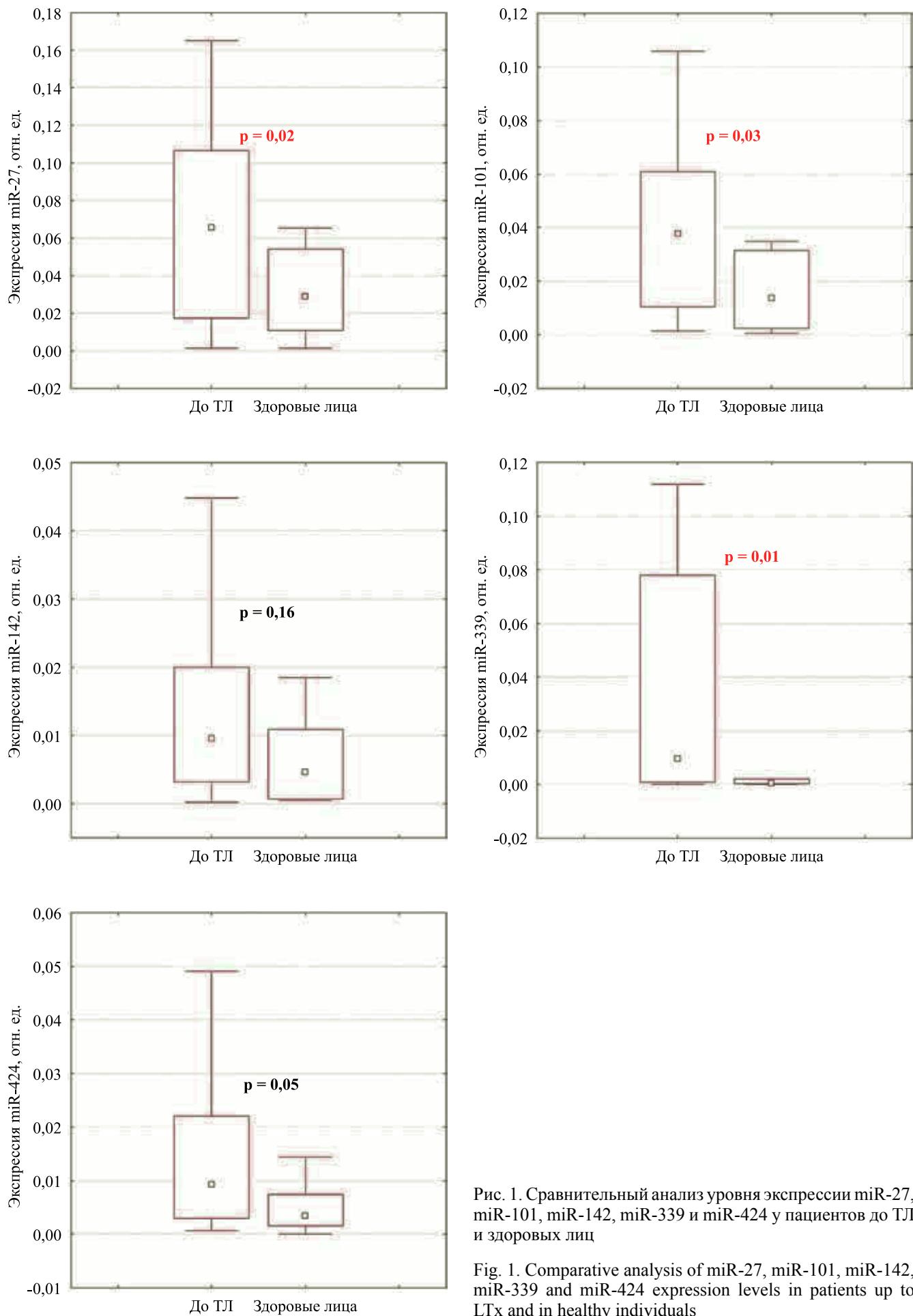


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 у пациентов до ТЛ и здоровых лиц

Fig. 1. Comparative analysis of miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 and miR-424 expression levels in patients up to LTx and in healthy individuals

квартильного размаха, что обусловлено распределением значений, отличным от нормального. Данные приведены в относительных единицах (отн. ед.). Достоверных различий в величине экспрессии miR-142 и miR-424 у потенциальных реципиентов легких и здоровых лиц не выявлено ($p = 0,16$ и $p = 0,06$ соответственно).

Не выявлено достоверных различий в величине экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 у мужчин и женщин ($p = 0,37$, $p = 0,85$, $p = 0,98$, $p = 0,27$ и $p = 0,34$ соответственно). Экспрессия четырех из пяти исследованных миРНК не зависела от возраста; уровень экспрессии miR-339 коррелировал с возрастом потенциальных реципиентов легких ($p = 0,04$), и связь носила обратный характер ($r = -0,46$).

На рис. 2 представлены сравнительные данные об изменении величины экспрессии каждой из исследуемых миРНК у реципиентов в раннем ($n = 27$) и отдаленном ($n = 44$) периоде после трансплантации. Срок после трансплантации в группе реципиентов раннего периода составил: медиана 33 [23; 68] дня. В группу отдаленного периода вошли реципиенты, обследованные спустя 511 [388; 930] дней после ТЛ.

Средняя величина уровня экспрессии miR-424 у реципиентов легких в отдаленном периоде после ТЛ оказалась достоверно выше, чем у пациентов, ожидающих трансплантацию ($p = 0,03$). Во всех остальных случаях достоверных различий в уровне экспрессии исследуемых миРНК у реципиентов в раннем и отдаленном периоде после трансплантации, как и у пациентов, ожидающих ТЛ, не обнаружено.

Сравнительный анализ величины экспрессии отдельных миРНК у реципиентов с диагностированными осложнениями, связанными с обструктивными процессами дыхательных путей ($n = 14$), инфекционными осложнениями ($n = 6$), а также у реципиентов, у которых не было диагностировано указанных осложнений, представлен в таблице. Ве-

личина среднего уровня экспрессии каждой из пяти исследуемых миРНК в отдаленные сроки после трансплантации, представленная значениями медианы [интерквартильный размах], достоверно не различалась у реципиентов с осложнениями и без таковых (табл.).

Нельзя исключить, что при увеличении числа наблюдений могут быть выявлены достоверные различия экспрессии отдельных миРНК, связанные с развитием посттрансплантационных осложнений.

В то же время при изучении связи уровня экспрессии каждой из пяти исследуемых миРНК с данными, полученными при обследовании реципиентов в период наблюдения, установлено, что уровень экспрессии miR-27 находится в обратной зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) пациентов. Указанная зависимость имеет место как у реципиентов легких в отдаленном периоде после трансплантации, так и у пациентов с дыхательной недостаточностью, находящихся в листе ожидания (рис. 3).

Уровень экспрессии miR-27 выше у пациентов с дефицитом массы тела; связи величины экспрессии miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 с ИМТ не обнаружено.

При изучении параметров функции внешнего дыхания у реципиентов донорских легких значимой связи экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 с ОФВ1 в отдаленные сроки после трансплантации не выявлено ($p = 0,25$, $p = 0,64$, $p = 0,59$, $p = 0,14$ и $p = 0,48$ соответственно). Однако в отдаленном посттрансплантационном периоде установлена достоверная прямая связь уровня экспрессии miR-142 ($r = 0,61$; $p = 0,04$) с индексом Тиффно, величина которого более 85% свидетельствует о рестриктивных нарушениях дыхательных путей (рис. 4).

Установлена прямая корреляция содержания лейкоцитов в крови и уровня экспрессии miR-27 ($r = 0,63$;

Таблица

Сравнительный анализ экспрессии миРНК у реципиентов легких с осложнениями и без таковых в отдаленном послеоперационном периоде

Comparative analysis of microRNAs expression in lung recipients with postoperative complications and without ones

МиРНК	Без осложнений	Осложнения			
		инфекционные	*p	обструктивные	*p
miR-27	0,07 [0,03; 0,25]	0,06 [0,03; 0,11]	0,64	0,07 [0,03; 0,28]	0,98
miR-101	0,04 [0,01; 0,08]	0,05 [0,03; 0,13]	0,81	0,04 [0,02; 0,14]	0,58
miR-142	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,004; 0,01]	0,44	0,01 [0,01; 0,02]	0,94
miR-339	0,02 [0,01; 0,07]	0,02 [0,004; 0,06]	0,83	0,03 [0,004; 0,15]	0,98
miR-424	0,02 [0,01; 0,05]	0,07 [0,04; 0,07]	0,50	0,03 [0,03; 0,07]	0,86

Примечание. * – в сравнении с группой без осложнений.

Note. * – in comparison with the group without complications.

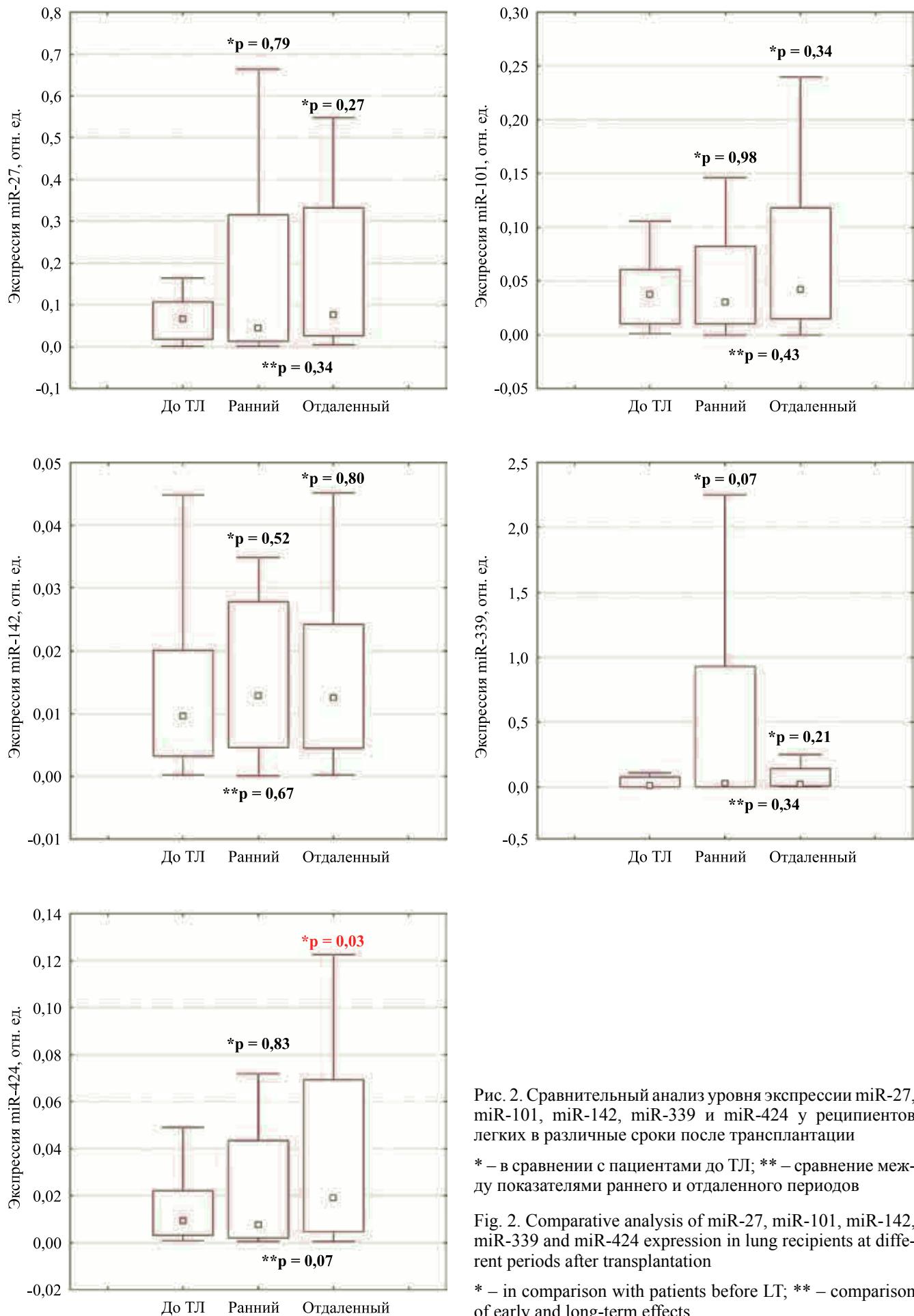


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 у реципиентов легких в различные сроки после трансплантации

* – в сравнении с пациентами до ТЛ; ** – сравнение между показателями раннего и отдаленного периодов

Fig. 2. Comparative analysis of miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 and miR-424 expression in lung recipients at different periods after transplantation

* – in comparison with patients before LT; ** – comparison of early and long-term effects

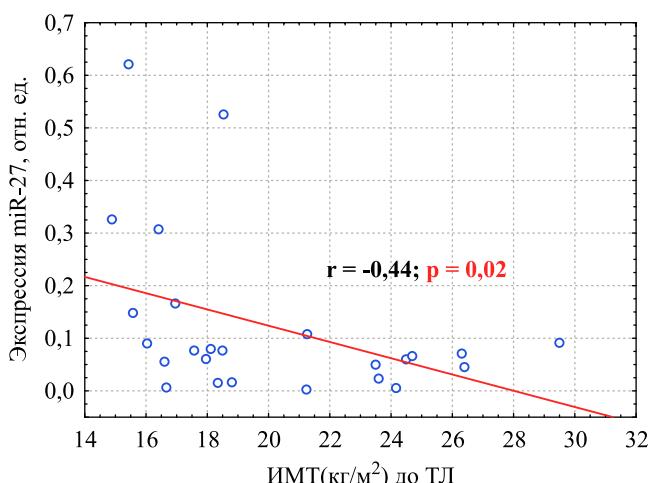


Рис. 3. Корреляция уровня экспрессии miR-27 с индексом массы тела (ИМТ) у реципиентов легких в отдаленном периоде и у пациентов, ожидающих трансплантацию легких

Fig. 3. Correlation of miR-27 expression with body mass index (BMI) in long-term lung recipients and in potential lung recipients

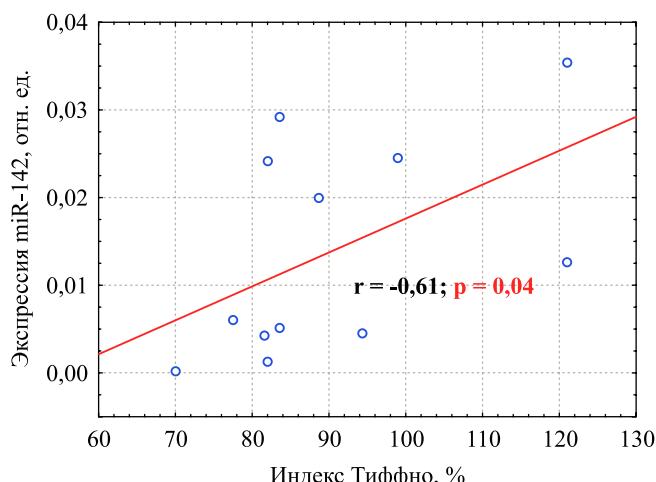
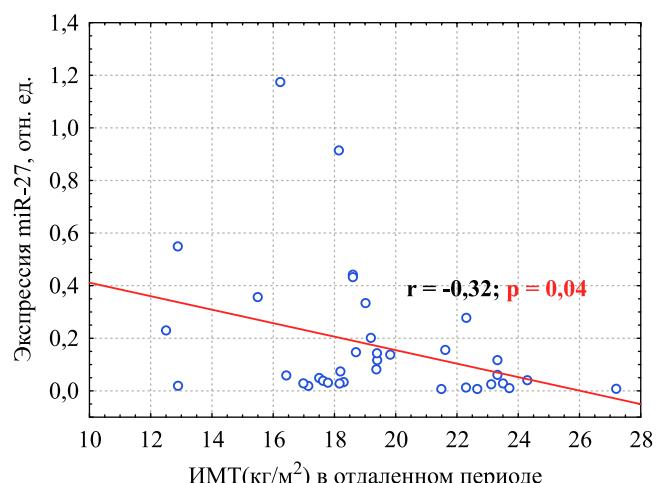


Рис. 4. Корреляция индекса Тиффно (%) и уровня экспрессии miR-142 в крови реципиентов легких в отдаленном периоде

Fig. 4. Correlation of Tiffeneau index (%) and miR-142 expression in lung recipients in the long-term period

$p = 0,0002$), miR-142 ($r = 0,44; p = 0,04$) и miR-424 ($r = 0,56; p = 0,001$) у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации (рис. 5).

Анализ показал отсутствие значимых корреляций содержания общего белка, альбумина, креатинина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) с величиной экспрессии миРНК. В отдаленные сроки после ТЛ отмечается умеренная обратная корреляция активности АЛТ с miR-27 ($r = -0,44; p = 0,01$), а также АСТ с miR-27 ($r = -0,41; p = 0,02$) и miR-142 ($r = -0,43; p = 0,04$).

У реципиентов легких выраженность экспрессии каждой из пяти исследованных миРНК в отда-

ленные сроки после трансплантации не зависела от концентрации такролимуса и эверолимуса в крови. В то же время величина концентрации растворимой формы костимулирующего фактора лимфоцитов лиганда CD40 (sCD40L) коррелировала со значениями экспрессии miR-27 ($r = 0,52; p = 0,02$) и miR-142 ($r = 0,53; p = 0,02$) в плазме крови реципиентов в отдаленном посттрансплантационном периоде (рис. 6).

Значимой зависимости концентрации sCD40L от уровней экспрессии других миРНК не установлено.

Ряд исследований последних лет позволил идентифицировать миРНК в качестве потенциальных биомаркеров посттрансплантационных осложнений [13]. Так, достоверные различия уровня экспрессии отдельных миРНК (miR-10a, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-142-3p, miR-155 и др.) были описаны у реципиентов сердца с острым клеточным отторжением и пациентов без отторжения [8]. Исследования диагностического потенциала измерения экспрессии миРНК в плазме реципиентов почки позволили выявить ряд молекул (miR-150, miR-192, miR-200b и miR-423-3p), связанных с развитием отторжения и дисфункции почечного трансплантата [5]. Обнаружены специфичные миРНК (miR-122, miR-148a и miR-194), уровни экспрессии которых значительно возрастают в сыворотке крови при отторжении трансплантата печени [9].

В экспериментальных исследованиях была установлена регуляторная роль и диагностическая значимость миРНК при развитии осложнений после трансплантации легких. Показано, что miR-124 через регуляцию экспрессии хемотаксического белка моноцитов-1 влияет на пролиферацию и активацию

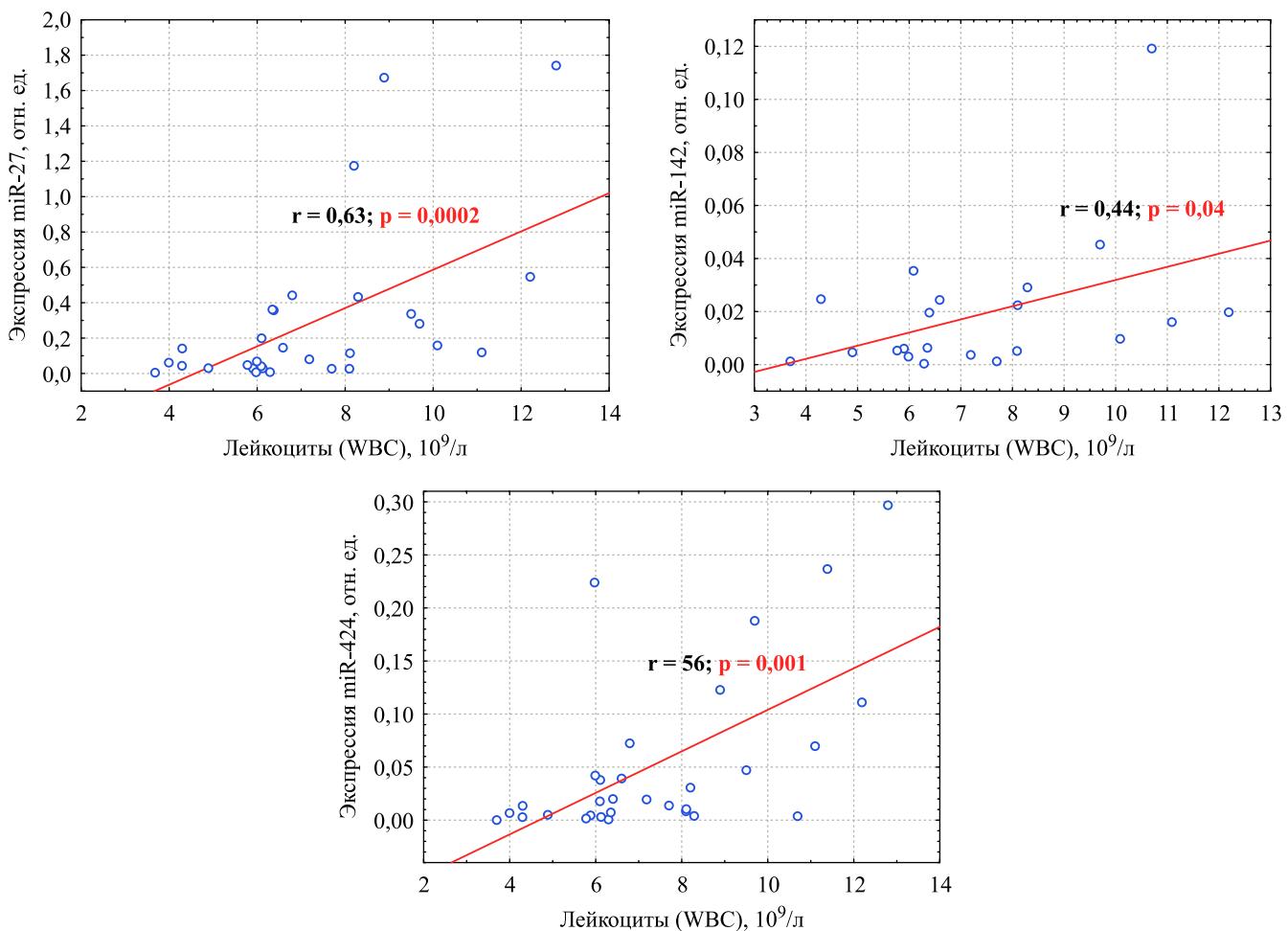


Рис. 5. Корреляция уровня экспрессии miR-27, miR-142 и miR-424 с содержанием лейкоцитов в крови реципиентов легких

Fig. 5. Correlation of miR-27, miR-142 and miR-424 expression with leukocyte levels in lung recipients

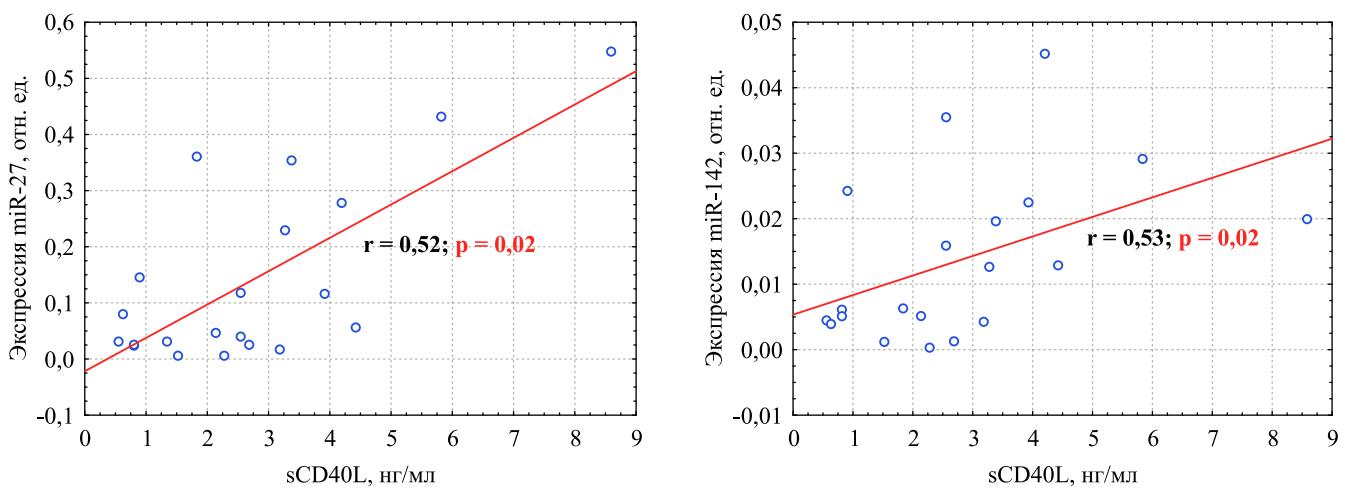


Рис. 6. Корреляция sCD40L и уровня экспрессии miR-27 и miR-142 в крови реципиентов легких в отдаленном периоде

Fig. 6. Correlation of sCD40L and miR-27, miR-142 expression in lung recipients in the long-term period

фибробластов сосудов легких [14], что имеет большое значение при развитии хронической дисфункции транспланта. В другом исследовании на экспери-

ментальной модели трансплантации легких у крыс отмечено увеличение экспрессии miR-146a и miR-155 при развитии синдрома облитерирующего бронхио-

лита [15]. Схожие данные о возможной диагностической значимости при отторжении трансплантата легких были получены при исследовании miR-376-5p, miR-338-3p, miR-16 и miR-195 [16]. Было показано, что микроРНК-199b регулирует выраженность иммунных реакций при развитии отторжения после трансплантации легких [17].

В сыворотке крови пациентов с терминальной стадией дыхательной недостаточности в разные сроки после трансплантации легких было отмечено значительное увеличение экспрессии miR-21, miR-29a, miR-103 и miR-191 [18].

Последние результаты изучения микроРНК у реципиентов солидных органов позволяют охарактеризовать их в качестве потенциальных биомаркеров посттрансплантационных осложнений [19], однако ввиду немногочисленности исследований существует необходимость дальнейшего изучения вовлеченности данной группы молекул в биологические процессы у реципиентов донорских легких.

Задачей настоящего исследования было установление связи величины экспрессии микроРНК с изменением клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и у реципиентов после трансплантации легких, с последующим определением возможности их использования в качестве потенциальных биомаркеров посттрансплантационных осложнений. Для исследования были отобраны микроРНК, регулирующие экспрессию генов, потенциально ассоциированных с развитием осложнений у реципиентов трансплантированных органов, в первую очередь отторжения, инфекции, фиброза трансплантата.

Установлено, что у потенциальных реципиентов легких экспрессия трех из пяти исследованных микроРНК (miR-27, miR-101 и miR-339) превышает таковую у здоровых лиц, что может указывать на их вовлеченность в патологический процесс. Достоверных изменений уровня экспрессии каждой из микроРНК, в сравнении с таковым у пациентов, ожидающих трансплантацию, у реципиентов в ранние и в отдаленные сроки после трансплантации нам не удалось обнаружить.

Сравнительный анализ уровня экспрессии исследуемых микроРНК у реципиентов с инфекционно-опосредованными, обструктивными осложнениями в отдаленные сроки после трансплантации и пациентов без таковых также не позволил выявить достоверных различий. Нельзя исключить, что отсутствие различий в средних показателях величины экспрессии между указанными группами может быть обусловлено небольшим числом наблюдений, особенно если принять во внимание широкий диапазон вариаций величины экспрессии микроРНК, а также большое разнообразие факторов, способных оказы-

вать влияние на эти параметры, как в ранние, так и в отдаленные сроки после трансплантации.

На сегодняшний день идентифицировано и охарактеризовано достаточно большое число различных видов микроРНК. Для настоящего исследования были отобраны пять из них, предположительно играющих роль в развитии заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и/или потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов легких [13]. Механизмы влияния отдельных микроРНК на трансплантационный иммунитет и различные аспекты взаимоотношений трансплантата с организмом реципиента изучены недостаточно, большая часть сведений основана на результатах экспериментальных исследований [13, 15, 20]. Однако имеющиеся данные об участии отдельных микроРНК в регуляции иммунного ответа на трансплантацию, в процессах острого клеточного и хронического отторжения, об их влиянии на функции фибробластов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов являются основанием для углубленных исследований роли сигнальных молекул в патогенезе посттрансплантационных осложнений, с последующим развитием принципиально новых подходов к их диагностике и лечению [6, 14, 19].

В настоящем исследовании показано, что величина экспрессии miR-27 у реципиентов легочного трансплантата связана с рядом клинических и лабораторных параметров – индексом массы тела, активностью печеночных трансаминаз, количеством лейкоцитов в крови. Согласно опубликованным данным, miR-27 и его изоформы участвуют в регуляции процессов метаболизма, фиброзирования за счет подавления экспрессии трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [12, 21].

С числом лейкоцитов в крови, активностью АСТ у реципиентов легких коррелирует также экспрессия miR-142. МикроРНК miR-142 экспрессируется на Т-лимфоцитах, играющих основную роль в развитии острого клеточного отторжения. Тот факт, что miR-142 происходит из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, позволяет предположить возможность прогнозирования отторжения еще до повреждения самого органа. Более того, недавно показана регулирующая роль miR-142 в патогенезе воспалительных заболеваний легких за счет подавления активации макрофагов [12, 22]. В этом контексте особый интерес может представлять обнаруженная нами зависимость между экспрессией miR-142 и индексом Тиффно, отражающим рестриктивную патологию, обусловленную нарушениями альвеолярного звена бронхолегочной системы.

Наличие прямой зависимости экспрессии miR-27 и miR-142 и концентрации в крови растворимой формы лиганды CD40, роль которого при трансплантации

солидных органов опосредована через костимуляцию Т-лимфоцитов [23], может, с одной стороны, указывать на один из механизмов регуляции функционирования легочного трансплантата, с другой – служить основанием для разработки диагностических подходов.

В нашем исследовании также установлена связь экспрессии miR-424 с числом лейкоцитов в крови реципиентов легких. МикроРНК miR-424 секрецируется эндотелиальными клетками легочных артерий и играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии. Недавно было показано, что miR-424 оказывает защитное влияние на клетки альвеолярного эпителия при остром респираторном дистресс-синдроме; это действие опосредовано через нуклеарный фактор kB (NF-кB) [24].

Предпринятое в настоящей работе сравнительное исследование уровня экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) в плазме крови пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких различной этиологии в терминальной стадии, у реципиентов легких в ранние и отдаленные сроки после трансплантации позволяет сделать заключение о целесообразности дальнейших исследований панели микроРНК и оценке их эффективности в качестве потенциальных молекулярногенетических маркеров при наблюдении пациентов, ожидающих трансплантацию, и реципиентов донорских легких.

Обнаруженные корреляционные связи уровней экспрессии микроРНК с клиническими, функциональными и лабораторными показателями могут указывать на участие микроРНК в механизмах регуляции взаимоотношений трансплантат–реципиент и на целесообразность дальнейшего изучения вовлеченности исследуемых микроРНК в иммунологические механизмы повреждения трансплантированного органа, их диагностической эффективности при развитии посттрансплантационных осложнений.

Исследование профинансировано грантом президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hamilton BCS, Kukreja J, Ware LB, Matthay MA. Protein Biomarkers Associated With Primary Graft Dysfunction Following Lung Transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017; 312 (4): 531–541. doi: 10.1152/ajplung.00454.2016.
2. Harris A, Krams SM, Martinez OM. MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2010; 10 (4): 713–719.
3. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009; 136 (2): 215–233.
4. Amrouche L, Rabant M, Anglicheau D. MicroRNAs as biomarkers of graft outcome. *Transplantation Reviews.* 2014; 28 (3): 111–118.
5. Vahed SZ, Zonouzi AP, Mahmoodpoor F. Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive biomarkers of chronic allograft dysfunction. *Archives of Medical Research.* 2017; 48 (1): 96–104.
6. Sarma NJ, Tiriveedhi V, Ramachandran S. Modulation of immune responses following solid organ transplantation by microRNA. *Experimental and Molecular Pathology.* 2012; 93 (3): 378–385.
7. Carlo S Di, Rossi E, Politano G. Identification of miRNAs potentially involved in bronchiolitis obliterans syndrome: a computational study. *PLoS One.* 2016; 11 (8): 1–22.
8. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *European Heart Journal.* 2014; 35 (45): 3194–3202.
9. Farid WRR, Pan Q, Van der Meer AJP. Hepatocyte-derived microRNAs as serum biomarkers of hepatic injury and rejection after liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2012; 18 (3): 290–297.
10. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (7): 403–409. Velikij DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. MikroRNK: rol' v razvitiij serdechno-sosudistyh zabolovanij, perspektivy klinicheskogo primeneniya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2018; 63 (7): 403–409.
11. Liu X, Dong C, Jiang Z. MicroRNA-10b downregulation mediates acute rejection of renal allografts by derepressing BCL2L11. *Experimental Cell Research.* 2015; 333 (1): 155–163.
12. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Клинические рекомендации. Трансплантация легких и комплекса «сердце–легкие». 2016. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya transplantologov «Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo». Klinicheskie rekomendatsii. Transplantatsiya legkikh i kompleksa «serdtse–legkie». 2016.
13. Hamdorf M, Kawakita S, Everly M. The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection. *Journal of Immunology Research.* 2017; 2017: 1–12. doi: 10.1155/2017/4072364.
14. Wang D, Zhang H, Li M. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts. *Circulation Research.* 2014; 114 (1): 67–78.
15. Wang J, Cao H, Hong X. MicroRNA screening and functional study of obliterative bronchiolitis in a rat model simulating lung transplantation. *Genetics and Molecular Research.* 2015; 14 (4): 19309–19316.

16. Dong M, Wang X, Zhao HL. Integrated analysis of transcription factor, microRNA and LncRNA in an animal model of obliterative bronchiolitis. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*. 2015; 8 (6): 7050–7058.
17. Xu Z, Nayak DK, Benshoff N. De novo-developed antibodies to donor MHC antigens lead to dysregulation of microRNAs and induction of MHC class II. *The Journal of Immunology*. 2015; 194 (12): 6133–6143.
18. Zhu L, Xu H, Lu W. MiR-199b-5p regulates immune-mediated allograft rejection after lung transplantation through the GSK3 β and NF- κ B pathways. *Inflammation*. 2018; 41 (4): 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-018-0799-2.
19. Shan J, Feng L, Luo L. MicroRNAs: potential biomarker in organ transplantation. *Transplant Immunology*. 2011; 24 (4): 210–215.
20. Zhang W, Zhou T, Ma SF. MicroRNAs implicated in dysregulation of gene expression following human lung transplantation. *Translational Respiratory Medicine*. 2013; 1 (12): 1–9.
21. Ma M, Yin Z, Zhong H, Liang T, Guo L. Analysis of the expression, function, and evolution of miR-27 isoforms and their responses in metabolic processes. *Genomics*. 2019; 111 (6): 1249–1257. doi: 10.1016/j.ygeeno.2018.08.004.
22. Zhang D, Lee H, Wang X, Groot M, Sharma L, Dela Cruz CS, Jin Y. A potential role of microvesicle-containing miR-223/142 in lung inflammation. *Thorax*. 2019; 74 (9): 865–874. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212994.
23. Shevchenko OP, Khalilulin TA, Shevchenko AO. Predictive value of PAPP-A, sCD40L, anti-HLA antibodies detected by Elisa and Luminex in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 33 (4): 135.
24. Cheng D, Zhu C, Liang Y, Xing Y, Shi C. MiR-424 overexpression protects alveolar epithelial cells from LPS-induced apoptosis and inflammation by targeting FGF2 via the NF- κ B pathway. *Life Sci*. 2020; 242: 117213. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117213.

Статья поступила в редакцию 20.03.2020 г.
The article was submitted to the journal on 20.03.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-97-106

ОЦЕНКА И МОНИТОРИНГ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ И НАЧАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИТКАНЕВОГО МИКРОДИАЛИЗА

А.И. Сушкин, В.С. Рудаков, К.К. Губарев, Д.С. Светлакова, А.И. Артемьев,
С.Э. Восканян

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Оценка жизнеспособности трансплантата и мониторинг функции пересаженной печени в раннем послеоперационном периоде являются актуальными клиническими задачами. Одно из возможных решений – определение с помощью технологии внутритканевого микродиализа динамики концентраций глюкозы, ее метаболитов и глицерола в трансплантате. **Цель:** изучить динамику внутритканевых показателей глюкозы, лактата, пирувата и глицерола в ранние сроки после пересадки печени в зависимости от начальной функции трансплантата печени и сопоставить с результатами стандартных лабораторных методов диагностики. **Материалы и методы:** представлены четыре избранных клинических наблюдения трансплантации печени от посмертного донора: 2 наблюдения – нормальная начальная функция трансплантата, 1 – ранняя дисфункция, осложненная тромбозом печеночной артерии, 1 – первично не функционирующий трансплантат. Сбор микродиализных проб начинали после артериальной реперфузии трансплантата и продолжали непрерывно в течение 7 суток или до наступления летального исхода. Не реже одного раза в сутки определяли стандартные показатели биохимического анализа крови и коагулограммы. **Результаты:** при нормальной начальной функции трансплантата и гладком течении послеоперационного периода внутритканевые концентрации глюкозы, лактата, пирувата и глицерола оставались стабильными в течение всего периода наблюдения и находились в пределах 5–20 ммоль/л, 1,1–7,5 ммоль/л, 90–380 мкмоль/л, 10–100 мкмоль/л соответственно. Ранняя дисфункция трансплантата характеризовалась исходно более высокими уровнями глюкозы, лактата и пирувата. При развитии тромбоза печеночной артерии регистрировали быстрый (в течение 2–4 часов) пятикратный рост внутритканевой концентрации лактата с одновременным снижением концентрации глюкозы до 0,1 ммоль/л и пирувата до 11 мкмоль/л. При первичном отсутствии функции трансплантата наблюдали исходно высокую концентрацию внутритканевого лактата – 16,4 ммоль/л и ее дальнейший рост до 35,5 ммоль/л, концентрация глюкозы была близка к 0. Изменения уровня внутритканевых показателей метаболизма глюкозы и концентрации глицерола хронологически опережали соответствующие клинической ситуации изменения состава периферической крови на 3–5 часов. **Заключение:** измерение внутритканевых концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола методом микродиализа позволяет в режиме реального времени осуществлять мониторинг жизнеспособности и функции трансплантата печени. Высокая чувствительность метода позволяет ускорить диагностику сосудистых осложнений (в частности, тромбоза печеночной артерии), а также дисфункцию трансплантата другой этиологии, что свидетельствует о целесообразности его применения в клинической практике.

Ключевые слова: микродиализ, трансплантация печени, ранняя дисфункция трансплантата, тромбоз печеночной артерии, первично не функционирующий трансплантат.

Для корреспонденции: Сушкин Александр Игоревич. Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.
Тел. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Corresponding author: Alexander Sushkov. Address: 23, Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation.
Tel. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

ASSESSMENT AND MONITORING OF LIVER GRAFT VIABILITY AND INITIAL FUNCTION USING INTERSTITIAL MICRONEPHROLYSIS

A.I. Sushkov, V.S. Rudakov, K.K. Gubarev, D.S. Svetlakova, A.I. Artemiev, S.E. Voskanyan

Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Assessing the viability and monitoring the function of liver graft in the early postoperative period are critical clinical tasks. One possible solution is to determine the changes in concentration of blood glucose, its metabolites and glycerol in the graft using interstitial microdialysis. **Objective:** to study the dynamics of interstitial glucose, lactate, pyruvate and glycerol in the early post-liver transplant period – depending on the initial graft function (IGF) – and to compare with the results of standard laboratory blood tests. **Materials and methods.** Four selected clinical observations of deceased donor liver transplantation are presented. Two of the observations showed normal IGF, one observation – early allograft dysfunction (EAD), complicated by hepatic artery thrombosis (HAT), while one observation demonstrated primary non-function (PNF). Collection of microdialysis samples began after arterial reperfusion of the liver graft and continued continuously for 7 days or until death. Standard blood biochemistry and coagulation tests were performed at least once a day. **Results.** With normal IGF and a smooth postoperative period, interstitial concentrations of glucose, lactate, pyruvate and glycerol remained stable throughout the observation period, ranging from 5 to 20 mmol/L, 1.1 to 7.5 mmol/L, 90 to 380 μmol/L, and 10–100 μmol/L, respectively. EAD was associated with initially higher levels of glucose, lactate, and pyruvate. With HAT development, there was a rapid (within 2–4 hours) five-fold increase in interstitial concentration of lactate with simultaneous decrease in glucose and pyruvate levels to 0.1 mmol/L and 11 μmol/L, respectively. In the case of PNF, there was an initially high concentration of interstitial lactate – 16.4 mmol/L, which increased further to 35.5 mmol/L. Glucose concentration was close to 0. Changes in interstitial glucose, its metabolites and glycerol concentrations chronologically preceded the corresponding changes in peripheral blood composition by 3–5 hours. **Conclusion.** Microdialysis measurement of interstitial glucose, lactate, pyruvate and glycerol concentrations facilitates real-time monitoring of liver graft viability and function. The high sensitivity of the method could help in accelerating diagnosis of vascular complications (HAT in particular), as well as graft dysfunction with other causes. Therefore, the method is feasible in clinical practice.

Keywords: microdialysis, liver transplantation, early allograft dysfunction, hepatic artery thrombosis, primary graft non-function.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка начальной функции пересаженной печени – исключительно важная клиническая задача, особенно при трансплантации органа от донора с расширенными критериями. Ключевыми моментами являются максимально раннее и объективное определение степени ишемически-реперфузионного повреждения и обратимости дисфункции. Не вызывает сомнений, что начальная функция трансплантата зависит не только от параметров донора, но и от тяжести состояния реципиента, особенностей и сложности оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

Традиционно функцию трансплантата оценивают, определяя ряд лабораторных показателей в периферической крови (аспартат- и/или аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), билирубин, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение – МНО), в ряде случаев учитывая клинические признаки: выраженность энцефалопатии, темп продукции желчи, потребность в инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП). При этом требуется динамическое наблюдение и сбор лабораторных проб в течение 2–7 суток после опе-

рации [1]. Следует подчеркнуть, что относительно низкие показатели чувствительности и специфичности отдельно взятых признаков дисфункции требуют их совокупного анализа, а иногда разнонаправленные тенденции в изменении набора лабораторных показателей и возможное несоответствие клинической картине приводят к необходимости продления периода наблюдения, что откладывает постановку диагноза. Необходимо учитывать, что изменения состава периферической крови, отражающие функцию пересаженной печени, происходят с определенной временной задержкой, а применение методов заместительной почечной терапии, альбуминового диализа, СЗП и концентрата факторов свертывания у пациентов с тяжелой дисфункцией трансплантата и коагулопатией могут создавать ложное впечатление о восстановлении функций печени.

На сегодняшний день разработано и апробировано в клинике несколько методов прямой оценки функции печени, в том числе и при ее трансплантации: определение максимальной функциональной емкости по клиренсу C^{13} -метацетина (LiMAX test) [2, 3], измерение функции и перфузии печени по клиренсу индоцианина зеленого (LIMON test) [4, 5],

внутритканевый микродиализ [6]. Первые два метода основаны на неинвазивном измерении концентрации веществ, специфично метаболизируемых (C^{13} -метацетин) или секретируемых (индоцианин зеленый) печенью.

Микродиализ является более универсальной технологией, так как позволяет измерять концентрации практически любых веществ в межклеточном пространстве исследуемой ткани, в основе которой лежит явление пассивной диффузии веществ через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации. Для оценки жизнеспособности и функционального состояния печени, как и любой другой ткани организма, в межклеточной жидкости измеряют и соотносят между собой концентрации глюкозы, лактата и пирувата, что позволяет судить о характере (анаэробный или аэробный) и скорости метаболизма глюкозы. Более того, анализ может быть дополнен исследованием уровня глицерола (продукт деградации фосфолипидов клеточной мембранны), который отражает степень цитолиза.

Задача настоящей работы заключается в изучении особенностей метаболизма глюкозы в трансплантате печени в ранние сроки после ее пересадки, определении типичных закономерностей изменения внутритканевых концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола и сопоставлении их с рутинными лабораторными методами диагностики ранней дисфункции или первичного нефункционирования трансплантата печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

С августа 2017 года в Центре хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России проводится нерандомизированное, одноцентровое, наблюдательное исследование «Изучение особенностей метаболизма глюкозы в трансплантате печени для ранней диагностики его дисфункции», одобренное Локальным этическим комитетом учреждения и Экспертным советом Российского научного фонда (проект № 17-75-10010). Исследование не предусматривает изменения критерии отбора пациентов на трансплантацию, техники операции, анестезиологического пособия, тактики лечения и наблюдения в послеоперационном периоде, а также выбора лекарственных препаратов и их доз. В исследование включаются мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, которым выполнена трансплантация печени и во время операции установлен микродиализный катетер. В исследование не включаются пациенты, оперированные по поводу острой печеночной недостаточности, перенесшие мультивисцеральную трансплантацию и получившие фрагмент печени от живого родственного донора.

В качестве конечных точек установлены следующие события и состояния: 1) ранняя дисфункция трансплантата (РДТ) печени по критериям K. Olthoff et al., 2010 [6]; 2) первично не функционирующий трансплантат (ПНФТ) по критериям UNOS [7]; 3) утрата трансплантата (смерть реципиента или ретрансплантация); 4) смерть реципиента. Тяжесть состояния пациентов до трансплантации оценивали, используя известные и общеупотребляемые шкалы MELD, MELD-Na, Child-Pugh, для доноров рассчитывали показатель Donor Risk Index (DRI)[8].

Продолжительность исследования составляет 7 суток (160–175 часов) после завершения операции трансплантации печени, в течение этого периода производится непрерывный сбор микродиализных проб межклеточной жидкости трансплантата. Не реже одного раза в сутки исследуется состав периферической крови (кислотно-щелочное состояние, уровень электролитов, биохимический анализ, коагулограмма). Период наблюдения за реципиентами после окончания исследования составляет 6 месяцев.

Получение, сбор и анализ проб межклеточной жидкости

Принцип метода и его использование при трансплантации печени подробно изложены в работах [9–12]. Микродиализный катетер (61 Hepatic Microdialysis Catheter, M Dialysis AB, Швеция) представляет собой полиуретановую трубку диаметром 1 мм, имеющую два концентрически расположенных просвета. Внешняя поверхность терминальной части катетера длиной 3 см выполнена из полупроницаемой мембранны (рис. 1).

Во время трансплантации, перед ушиванием раны катетер устанавливается функционно в 4-й сегмент печени, фиксируется к серповидной связке и через контрапертуру выводится на переднюю брюшную стенку. Через внутренний просвет катетера с помощью микронасоса (106 MD Pump, M Dialysis AB, Швеция) со скоростью 0,3 мкл/мин подается стандартный изотонический раствор (Perfusion Fluid T1, M Dialysis AB, Швеция). Когда перфузия жидкость достигает полупроницаемой мембранны, по градиенту концентрации начинается пассивный транспорт веществ из межклеточной жидкости в полость катетера. Полученный раствор непрерывно с той же скоростью отводится по второму просвету катетера и собирается в микропробирку. Смена микропробирок, т. е. получение отдельных проб, осуществляется не реже 1 раза в 3 часа. Определение концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола осуществляют с помощью набора стандартных реактивов на анализаторе ISCUS Clinical Microdialysis Analyzer (M Dialysis AB, Швеция) в течение 24 часов с момента получения пробы.

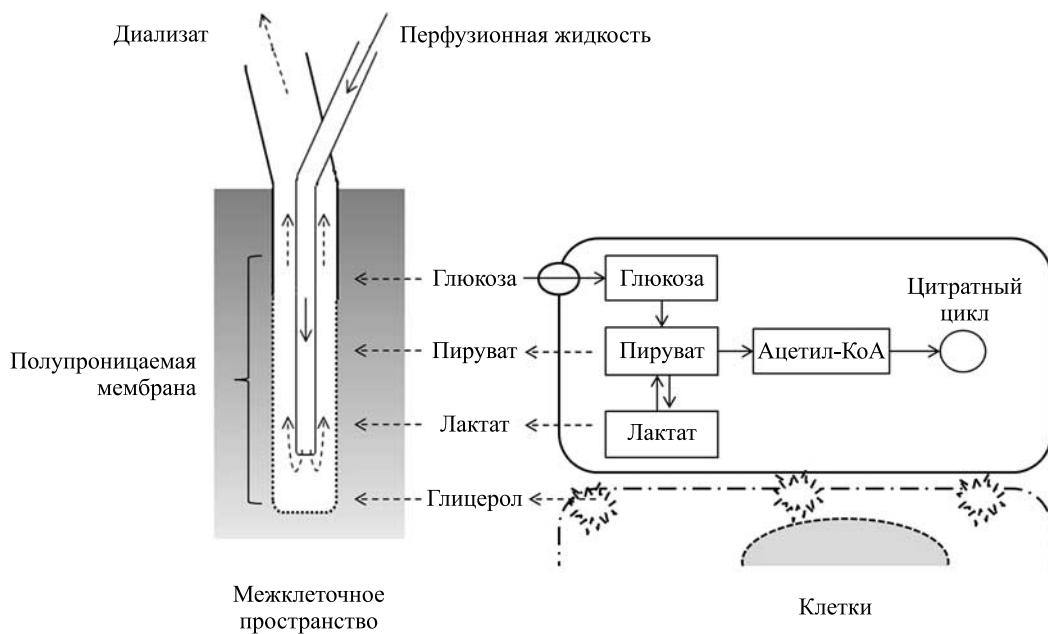


Рис. 1. Устройство и принцип работы микродиализного катетера

Fig. 1. Microdialysis catheter – the circuit and device operation principle

Характеристика клинических наблюдений

Для демонстрации и обсуждения первых результатов исследования, в зависимости от начальной функции пересаженной печени, отобраны 4 клинических наблюдения:

Наблюдение № 1 (нормальная начальная функция трансплантата)

Рецipiент – мужчина, 51 год, с диагнозом «цирроз печени в исходе гепатита С, класс В по Child-Pugh». Длительность нахождения в листе ожидания – 4 месяца. Предоперационный лабораторный MELD-Na 13 баллов.

Донор – мужчина, 39 лет, DRI – 1,24. Смерть головного мозга в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до мультиорганного изъятия – 2 суток. Лабораторные данные: ACT 26 Ед/л, АЛТ 17 Ед/л, общий билирубин 6 мкмоль/л, креатинин 100 мкмоль/л, Na 145 ммоль/л. Гемодинамика стабильная (артериальное давление (АД) 120/70 мм рт. ст.) на фоне инфузии норадреналина со скоростью 700 нг/кг/мин.

Визуальная оценка трансплантата: цвет – обычный, край правой доли закруглен, левой – острый, отека паренхимы нет, консистенция нормальная, качество перфузии – удовлетворительное, стеатоз до 30% (ретроспективно при гистологическом исследовании – 0%).

Длительность холодовой ишемии – 8,5 часа. Продолжительность трансплантации – 7 часов. Бес-

печеночный период – 80 минут, тепловая ишемия – 48 минут, время пережатия НПВ – 50 минут. Объем интраоперационной трансфузии: эритроцитарная масса – 900 мл, СЗП – 3100 мл, реинфузия крови – 543 мл.

Эктубация реципиента в течение первых суток. Лабораторный MELD через 24 ч после трансплантации – 13 баллов. Максимальный уровень АСТ/АЛТ в течение первых 7 дней – 215 Ед/л, общий билирубин на 7-е сутки – 22 мкмоль/л, МНО на 7-е сутки – 1,1. Выписан из клиники через 14 дней после операции.

Наблюдение № 2 (нормальная начальная функция трансплантата)

Рецipiент – женщина 64 лет с диагнозом «гепатоцеллюлярная карцинома (размер и количество узлов соответствует трансплантационным критериям UCSF [13]) на фоне цирроза печени в исходе гепатита С, класс С по Child-Pugh». В анамнезе инфаркт миокарда неуточненной давности и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии в августе 2016 года. Длительность нахождения в листе ожидания – 10 месяцев. Предоперационный лабораторный MELD-Na 13 баллов.

Донор – мужчина, 25 лет, DRI – 1,27. Смерть головного мозга в результате ЧМТ. Время нахождения в ОРИТ и длительность ИВЛ до мультиорганного изъятия – 1 сутки. Лабораторные данные: ACT 46 Ед/л, АЛТ 40 Ед/л, общий билирубин 11 мкмоль/л, креатинин 85 мкмоль/л, Na 148 ммоль/л.

Гемодинамика стабильная (АД 120/80 мм рт. ст.) без инотропной и вазопрессорной поддержки.

Визуальная оценка трансплантата: цвет – обычный, край – острый, отека паренхимы нет, консистенция нормальная, качество перфузии – отличное, стеатоза нет (ретроспективно при гистологическом исследовании – 0%).

Длительность холодовой ишемии – 11 часов. Продолжительность трансплантации – 7,5 часа. Беспеченочный период – 40 минут, тепловая ишемия – 30 минут, время пережатия НПВ – 40 минут. Объем интраоперационной трансфузии: эритроцитарная масса – 570 мл, СЗП – 2300 мл, реинфузия крови – 0 мл.

Экстубация реципиента в течение первых суток. Лабораторный MELD через 24 ч после трансплантации – 10 баллов. Максимальный уровень АСТ/АЛТ в течение первых 7 дней – 544 Ед/л, общий билирубин на 7-е сутки – 10 мкмоль/л, МНО на 7-е сутки – 1,1. Пациентка выписана из клиники через 20 дней после операции.

Наблюдение № 3 (ранняя дисфункция трансплантата, тромбоз печеночной артерии)

Реципиент – мужчина 45 лет с диагнозом «цирроз печени в исходе первичного склерозирующего холангита, класс В по Child-Pugh». Длительность нахождения в листе ожидания – 8 месяцев. Предоперационный лабораторный MELD-Na 16 баллов.

Донор – мужчина 42 лет, DRI – 1,41. Смерть головного мозга в результате ЧМТ. Время нахождения в ОРИТ и длительность ИВЛ до мультиорганного изъятия – 2 суток. Лабораторные данные: АСТ 40 Ед/л, АЛТ 35 Ед/л, общий билирубин 8 мкмоль/л, креатинин 70 мкмоль/л, На 154 ммоль/л. Гемодинамика стабильная (АД 120/80 мм рт. ст.) на фоне инфузии норадреналина со скоростью 200 нг/кг/мин.

Визуальная оценка трансплантата: цвет – обычный, край – острый, отека паренхимы нет, консистенция нормальная, качество перфузии – отличное, стеатоз до 30% (ретроспективно при гистологическом исследовании – 0%).

Длительность холодовой ишемии – 9 часов. Продолжительность трансплантации – 6,5 часа. Беспеченочный период – 50 минут, тепловая ишемия – 40 минут, время пережатия НПВ – 45 минут. Объем интраоперационной трансфузии: эритроцитарная масса – 620 мл, СЗП – 2140 мл, тромбоконцентрат – 1 доза, реинфузия крови – 942 мл.

Экстубация реципиента в течение первых суток. Лабораторный MELD через 24 ч после трансплантации – 20 баллов, АСТ – 5254 Ед/л, МНО – 1,58. На 2-й день после операции отмечен рост АСТ до 6461 Ед/л, МНО до 1,99. При контрольном ультразвуковом исследовании печеночная артерия

не лоцируется, заподозрен ее тромбоз, проведена компьютерная томография с внутривенным контрастированием – диагноз «тромбоз печеночной артерии» подтвержден. Выполнена экстренная ангиография, при попытках тромбэкстракции из правой печеночной артерии и зоны анастомоза получены бурье тромботические массы, что, однако, не привело к восстановлению антеградного кровотока. При баллонной ангиопластике получено восстановление кровотока по проксимальным отделам левой и правой печеночных артерий без заполнения дистального русла. Пациент внесен в лист ожидания на ургентную ретрансплантацию печени. В связи с нарастанием энцефалопатии и дыхательной недостаточности выполнена повторная интубация трахеи, возобновлена ИВЛ. Из-за отсутствия подходящего донорского органа, несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 5-й послеоперационный день наступил летальный исход.

Наблюдение № 4 (первично не функционирующий трансплантат)

Реципиент – мужчина, 41 год, с диагнозом «цирроз печени в исходе вторичного билиарного цирроза, класс В по Child-Pugh». Длительность нахождения в листе ожидания – 2 месяца. Предоперационный лабораторный MELD-Na 17 баллов.

Донор – мужчина, 61 год, DRI – 1,94. Смерть головного мозга в результате острого нарушения мозгового кровообращения. Время нахождения в ОРИТ и длительность ИВЛ до мультиорганного изъятия – 2 суток. Лабораторные данные: АСТ 68 Ед/л, АЛТ 73 Ед/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, креатинин 74 мкмоль/л, На 137 ммоль/л. Гемодинамика стабильная (АД 130/90 мм рт. ст.) на фоне инфузии норадреналина со скоростью 700 нг/кг/мин.

Визуальная оценка трансплантата: цвет – обычный, край – острый, отека паренхимы нет, консистенция нормальная, качество перфузии – отличное, стеатоз до 30% (ретроспективно при гистологическом исследовании – 0%).

Длительность холодовой ишемии – 11 часов. Продолжительность трансплантации – 11 часов. Беспеченочный период – 50 минут, тепловая ишемия – 45 минут, время пережатия НПВ – 50 минут. Объем интраоперационной трансфузии: эритроцитарная масса – 930 мл, СЗП – 1790 мл, реинфузия крови – 2139 мл.

Интраоперационно, после пуска кровотока развилась гипотония, требующая введения нарастающих доз вазопрессорных и инотропных препаратов, лактат-ацидоз (рН 7,19, лактат 18 ммоль/л), массивное коагулопатическое диффузное кровотечение. Гемостаз в течение 4 часов. После завершения операции и перевода в ОРИТ наблюдалось прогрессирование

полиорганной недостаточности, летальный исход наступил на 1-е послеоперационные сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном из наблюдений, даже при выраженной коагулопатии, постановка и удаление микродиализных катетеров не сопровождалась кровотечением из паренхимы печени и другими осложнениями. Установленный катетер и прикрепленный на переднюю брюшную стенку микронасос не мешали проведению активизации пациентов, не вызывали у них дискомфорта (наблюдения 1 и 2), а также не создавали неудобств при проведении диагностических исследований и уходе за послеоперационной раной.

На рис. 2, а, б, в, представлены данные о динамике внутритканевых концентраций глюкозы и ее метаболитов – лактата и пирувата, а также стандартных лабораторных тестов, используемых для оценки функции трансплантата – уровней аминотрансфераз, общего билирубина и МНО (рис. 2, г, д, е).

При неосложненном течении послеоперационного периода и хорошей начальной функции транс-

плантата (наблюдения 1 и 2) в периферической крови реципиентов в течение первых 24–48 часов наблюдалась умеренную гипергликемию (10–15 ммоль/л) и последовательное снижение концентрации лактата до 1,5 ммоль/л и менее к исходу первых суток. На протяжении семи дней измерения концентрации глюкозы и лактата в межклеточной жидкости печени были выше, чем в периферической крови, и лежали в диапазоне от 5 до 20 ммоль/л (в среднем 9,3) и от 1,1 до 7,5 (в среднем 2,4) соответственно. Концентрация внутритканевого пирувата составляла от 90 до 380 мкмоль/л, в среднем 175 мкмоль/л.

В наблюдении 3 диагноз ранней дисфункции трансплантата был установлен через 24 часа после окончания операции на основании повышения уровня АСТ до 5254 Ед/л. При этом в течение первых суток наблюдалось снижение исходно высоких уровней глюкозы (21,3 ммоль/л), лактата (14,7 ммоль/л) и пирувата (582 мкмоль/л) до значений, зарегистрированных в наблюдениях при отсутствии дисфункции. Точное время развития тромбоза печеночной артерии установить затруднительно – диагноз был поставлен

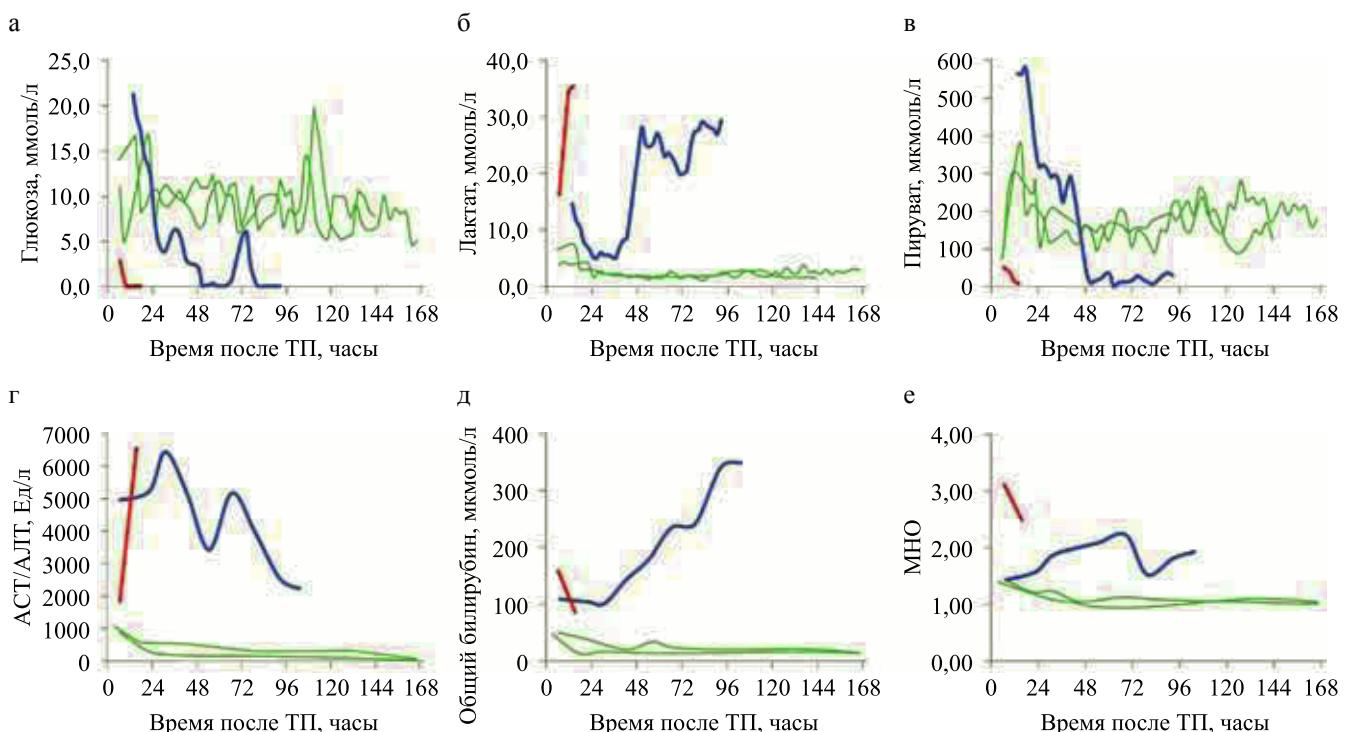


Рис. 2. Динамика параметров метаболизма глюкозы во внутритканевой жидкости трансплантата (а, б, в) и стандартных лабораторных тестов периферической крови (г, д, е) в течение первой недели после операции. Зеленые кривые – нормальная начальная функция трансплантата (наблюдения 1, 2); синие кривые – ранняя дисфункция трансплантата, осложненная тромбозом печеночной артерии на 2-е послеоперационные сутки (наблюдение 3); красные кривые – первично не функционирующий трансплантат (наблюдение 4). ACT/АЛТ – максимальное значение аспартат- или аланинаминотрансферазы; МНО – международное нормализованное отношение; ТП – трансплантация печени

Fig. 2. First post-transplant week dynamics of interstitial graft glucose metabolism parameters (a, b, v) and standard peripheral blood liver function tests (g, d, e). Green lines – normal initial graft function (Cases 1, 2); blue lines – early graft dysfunction complicated with hepatic artery thrombosis on postoperative day 2 (Case 3); red lines – primary non-function graft (Case 4). ACT/АЛТ – maximum of aspartate- or alanine-aminotransferases; МНО – international normalized ratio; ТП – liver transplantation

по результатам УЗИ и КТ, выполненным через 37 и 38 часов после операции. Снижение внутритканевых концентраций глюкозы и пирувата с одновременным ростом лактата отмечали с 30-го часа, при этом к моменту проведения ангиографии (43 часа) и повторной интубации (48 часов) они составляли 2,2 ммоль/л, 41 мкмоль/л, 23,6 ммоль/л и 0,1 ммоль/л, 11 мкмоль/л, 28,3 ммоль/л соответственно. Еще через сутки (72 часа после трансплантации) отмечено транзиторное повышение внутритканевого уровня глюкозы (от 0,0 до 6,2 ммоль/л) и снижение уровня лактата (с 27,2 до 19,9 ммоль/л). Надежного объяснения этому феномену мы не имеем, однако хронологически это совпало с началом инфузии норадреналина. В дальнейшем, вплоть до наступления летального исхода (96 часов), внутритканевые концентрации глюкозы и пирувата были близки к 0, лактата – к 30 ммоль/л.

В наблюдении 4 после реперфузии трансплантата развились и нарастили рефрактерная к введению высоких доз вазопрессоров гипотония, грубые некорригируемые метаболические расстройства, выраженная коагулопатия, массивное диффузное кровотечение, острое почечное повреждение. Первая микродиализная проба была получена через 6,5 часа после пуска кровотока по печеночной артерии, а последующие 3 собраны с интервалом 2 часа. Результаты анализов демонстрировали отсутствие аэробного метаболизма глюкозы.

Следует подчеркнуть, что внутритканевые уровни глюкозы, лактата и пирувата не являются физиологическими константами и могут взаимосвязанно меняться в относительно широких пределах. Для интерпретации наблюдаемых изменений принято оперировать не абсолютными значениями показателей, а рассчитывать коэффициенты, отражающие

соотношение между концентрациями лактата и пирувата ($СЛП = \text{лактат} / \text{пируват}$) и лактата и глюкозы ($СЛГ = \text{лактат} / \text{глюкоза}$). Увеличение этих коэффициентов отражает недостаточность процесса аэробного гликолиза вследствие ишемии или дисфункции митохондрий при нормальной доставке кислорода. Так, при нормальной функции трансплантата $СЛП$ и $СЛГ$ находились в пределах от 10 до 20 и от 0,1 до 0,9 соответственно. При развитии тромбоза печеночной артерии отмечено 10-кратное увеличение $СЛП$ и рост $СЛГ$ в 500 раз. В случае с ПНФТ данные коэффициенты уже при первом измерении превышали «норму» более чем в 10 раз и демонстрировали дальнейший быстрый рост (рис. 3).

Отдельного внимания заслуживает вопрос о соотношении концентраций глюкозы и лактата, определенных одновременно в межклеточной жидкости трансплантата и в периферической крови (рис. 4). При нормальной функции трансплантата (наблюдения 1 и 2 – зеленые маркеры) в большинстве измерений эти значения были близки друг другу, однако иногда отличались на 5–7 ммоль/л (глюкоза) и 2–5 ммоль/л (лактат), чём, очевидно, нельзя пренебречь. При РДТ, осложнившейся тромбозом печеночной артерии (наблюдение 3 – синие маркеры), после прекращения адекватного притока артериальной крови к трансплантату на фоне относительно нормальной концентрации глюкозы в крови (4,5–15,0 ммоль/л) ее внутритканевая концентрация была близка к 0, а внутритканевый уровень лактата, наоборот, был в 5–6 раз выше, чем измеренный в крови. В случае ПНФТ (наблюдение 4 – красные маркеры) также наблюдали существенные различия в концентрациях глюкозы и лактата, измеренных в ткани трансплантата и в крови.

Глицерол, являясь продуктом деградации фосфолипидов клеточных мембран, рассматривается

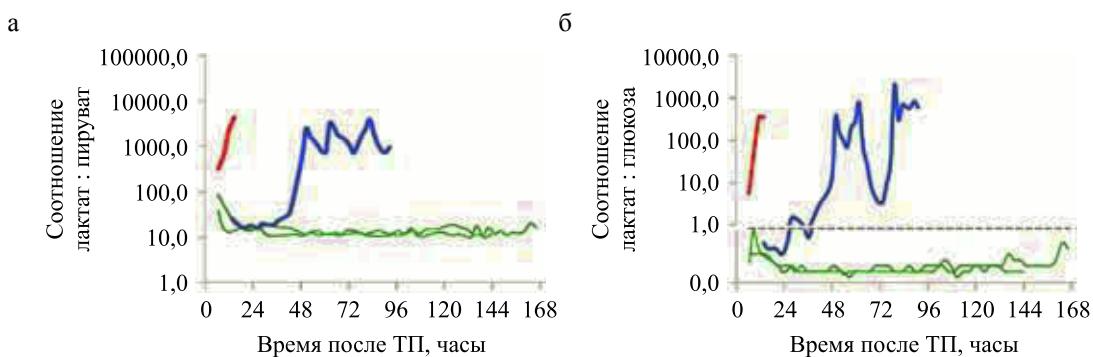


Рис. 3. Динамика соотношений внутритканевых концентраций лактата и пирувата (а), лактата и глюкозы (б) в течение первой недели после операции. Зеленые кривые – нормальная начальная функция трансплантата (наблюдения 1, 2); синие кривые – ранняя дисфункция трансплантата, осложненная тромбозом печеночной артерии на 2-е послеоперационные сутки (наблюдение 3); красные кривые – первично не функционирующий трансплантат (наблюдение 4). ТП – трансплантация печени

Fig. 3. First post-transplant week dynamics of Lactate : Pyruvate Ratio (a) and Lactate : Glucose Ratio (b). Green lines – normal initial graft function (Cases 1, 2); blue lines – early graft dysfunction complicated with hepatic artery thrombosis on postoperative day 2 (Case 3); red lines – primary non-function graft (Case 4). ТП – liver transplantation

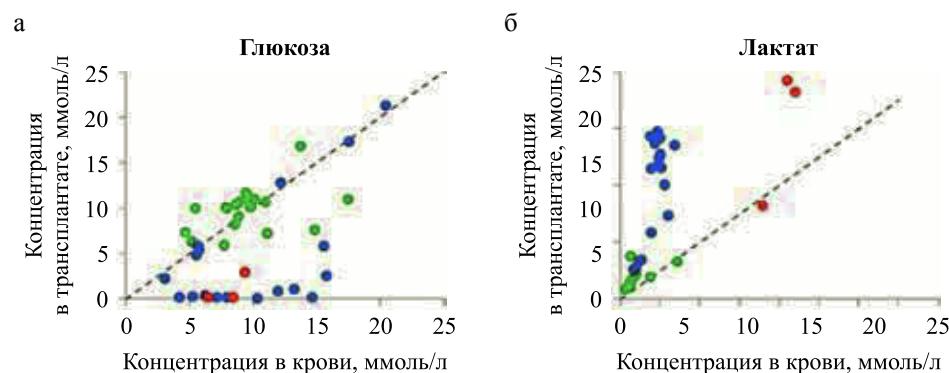


Рис. 4. Соотношения концентраций глюкозы (а) и лактата (б) в периферической крови и внутритканевой жидкости

Fig. 4. Glucose (a) and Lactate (b) concentrations in peripheral blood and graft interstitial fluid

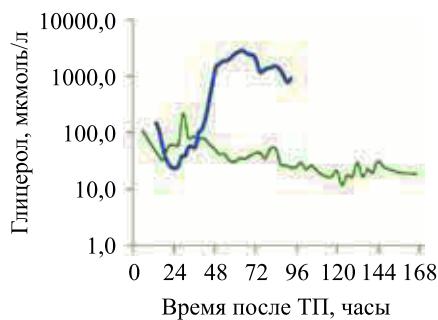


Рис. 5. Динамика концентрации глицерола во внутритканевой жидкости трансплантата в течение первой недели после операции. Зеленая кривая – нормальная начальная функция трансплантата (наблюдение 2); синяя кривая – ранняя дисфункция трансплантата, осложненная тромбозом печеночной артерии на 2-е послеоперационные сутки (наблюдение 3)

Рис. 5. First post-transplant week dynamics of interstitial graft glycerol concentration. Green line – normal initial graft function (Case 2); Blue line – early graft dysfunction complicated with hepatic artery thrombosis on postoperative day 2 (Case 3)

в качестве маркера цитолиза, а его концентрация, измеренная в межклеточной жидкости пересаженного органа – количественной характеристикой этого процесса. На рис. 5 представлена динамика концентрации глицерола при нормальной функции трансплантата (наблюдение 2) и при РДТ с тромбозом печеночной артерии (наблюдение 3).

Разрушение гепатоцитов вследствие тромбоза и ишемии пересаженного органа привело к росту внутритканевой концентрации глицерола более чем в 15 раз. При этом рост уровня АСТ (рис. 1, г, синяя кривая) был более сдержаным – с 5254 до 6461 Ед/л (в 1,2 раза), что говорит о большей чувствительности глицерола как маркера цитолиза. Показатели внутритканевой концентрации глицерола при нормальной функции трансплантата и гладком течении послеоперационного периода, по-видимому, не превышают 100 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Микродиализ – метод изучения состава внутритканевой жидкости, широко используемый как в фундаментальных исследованиях [14], так и в клинической (главным образом, нейрохирургической) практике [15]. Несмотря на наличие результатов экспериментальных и клинических работ, продемонстрировавших возможность применения микродиализа при трансплантации печени [9–12, 16, 17] и почки [18–20], а также сделанные авторами позитивные оценки перспективности дальнейших исследований в этом направлении, следует признать, что место данной технологии в области пересадки органов до сих пор не определено. Можно предположить, что широкому распространению метода препятствуют ограниченная доступность оборудования и расходных материалов, большая по сравнению со стандартными лабораторными тестами стоимость одного анализа, необходимость установки катетера в паренхиму органа (инвазивный метод) и обучения персонала работе с новой аппаратурой, а главное, отсутствие четко сформулированных рекомендаций по корректной интерпретации результатов, их диагностической ценности и связи с исходами операций. Именно поэтому главной целью проводимого исследования стал поиск ответа на вопрос о целесообразности исследования показателей метаболизма глюкозы в трансплантате печени и внедрения технологии микродиализа в реальную клиническую практику.

Два из представленных наблюдений – ранний тромбоз печеночной артерии и ПНФТ являются примером редких (3–8% [21] и 1–9% [1] соответственно), однако типичных осложнений трансплантации печени. В обоих случаях результаты внутритканевого определения показателей метаболизма глюкозы не противоречили данным стандартных лабораторных и инструментальных исследований. При этом в наблюдении 3, с учетом показателей внутритканевого микродиализа, нарушение кровоснабжения трансплантата могло быть заподозрено на 6–7 часов раньше, что

могло бы ускорить диагностический поиск и начало лечебных мероприятий. В наблюдении 4, когда причиной летального исхода стал нефункционирующий трансплантат, скорость нарастания и выраженность метаболических нарушений, коагулопатии и полигранной недостаточности позволяли установить диагноз ПНФТ еще интраоперационно без каких-либо дополнительных тестов. Однако клиническое течение тяжелой и необратимой дисфункции пересаженной печени не всегда носит столь молниеносный характер, и тогда для принятия решения о ретрансплантации, как о единственном варианте спасения жизни пациента, показатели метabolизма глюкозы в трансплантате могут иметь определяющее значение.

В двух других наблюдениях послеоперационный период протекал гладко, функция обоих транспланта- тов была стабильной и нормальной, а уровень внутритканевой глюкозы, ее метаболитов и глицерола лежал в относительно узких пределах, начиная с первых часов после операции и до окончания исследования.

Представленные наблюдения демонстрируют клиническую значимость и целесообразность про- дленного мониторинга функции пересаженной пече- ни в раннем послеоперационном периоде с помощью внутритканевого микродиализа – высокая чувстви- тельность метода позволяет быстро поставить диаг- ноз дисфункции трансплантата и ускорить проведение диагностических мероприятий, направленных на уточнение ее этиологии, безотлагательно начать ле- чебные мероприятия. Вопрос о необходимости вклю- чения микродиализа в перечень рутинных диагнос- тических исследований при трансплантации печени пока остается открытым. По-видимому, оптимальной стратегией является интраоперационное принятие решения о постановке катетера, когда у оперирую- щего хирурга имеются обоснованные предположения о возможном развитии дисфункции трансплантата или повышенном риске сосудистых осложнений.

Перспективным направлением клинических ис- следований мы считаем использование микродиализа не только в послеоперационном периоде, но и в ра- боте донорской службы. При статическом гипотер- мическом варианте консервации целевыми следует считать стабильные и близкие к нулевым значениям уровни глюкозы, лактата и пирувата, что будет го- ворить о достижении цели консервации – остановке метаболических процессов в ткани трансплантата. А уровень глицерола и его динамика позволит объек- тивно оценить тяжесть ишемического повреждения, что в совокупности с другими данными позволит обоснованно использовать для пересадки от доноров с расширенными критериями или отказываться от пересадки ввиду высокого риска развития ПНФТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование микродиализа позволяет обеспе- чить непрерывный мониторинг жизнеспособности и функционального состояния пересаженной печени в ранние сроки после ее трансплантации. Высокая чувствительность метода дает возможность уско- рить диагностику сосудистых осложнений (в част- ности, тромбоза) или дисфункции трансплантата другой этиологии. Уточнение граничных значений внутритканевых концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола при различных состояниях и осложнениях, а также применение метода на этапе консервации являются предметом будущих иссле- дований.

Исследование выполнено за счет гранта Россий- ского научного фонда (проект № 17-75-10010).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 Apr; 13 (2): 125–137. Review. PubMed PMID: 24686540.
- Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, Neuhaus P. How to define initial poor graft function after liver transplantation? – a new functional definition by the LiMAX test. *Transpl Int.* 2010 Oct; 23 (10): 1023–1032. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01089.x. PubMed PMID: 20444241.
- Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M et al. Early diagnosis of primary nonfunc- tion and indication for reoperation after liver transplan- tation. *Liver Transpl.* 2010 Feb; 16 (2): 172–180. doi: 10.1002/lt.21973. PubMed PMID: 20104485.
- Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichai P, Azoulay D, Adam R et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Oct; 15 (10): 1358–1364. doi: 10.1002/lt.21805. PubMed PMID: 19790157.
- De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dy- namic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016 Mar 8; 8 (7): 355–367. doi: 10.4254/wjh. v8.i7.355. Review. PubMed PMID: 26981173; PubMed Central PMCID: PMC4779164.
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecas- sis M, Emond J et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091. PubMed PMID: 20677285.
- United Network For Organ Sharing. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. 2014. www.unos.org.

8. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6 (4): 783–790. PubMed PMID: 16539636.
9. Nowak G, Ungerstedt J, Wernereman J, Ungerstedt U, Ericzon BG. Clinical experience in continuous graft monitoring with microdialysis early after liver transplantation. *Br J Surg.* 2002 Sep; 89 (9): 1169–1175. PubMed PMID: 12190684.
10. Silva MA, Murphy N, Richards DA, Wigmore SJ, Bramhall SR, Buckels JA et al. Interstitial lactic acidosis in the graft during organ harvest, cold storage, and reperfusion of human liver allografts predicts subsequent ischemia reperfusion injury. *Transplantation.* 2006 Jul 27; 82 (2): 227–233. PubMed PMID: 16858286.
11. Haugaa H, Thorgersen EB, Pharo A, Boberg KM, Foss A, Line PD et al. Early bedside detection of ischemia and rejection in liver transplants by microdialysis. *Liver Transpl.* 2012 Jul; 18 (7): 839–849. doi: 10.1002/lt.23425. PubMed PMID: 22407878.
12. Haugaa H, Almaas R, Thorgersen EB, Foss A, Line PD, Sanengen T et al. Clinical experience with microdialysis catheters in pediatric liver transplants. *Liver Transpl.* 2013 Mar; 19 (3): 305–314. doi: 10.1002/lt.23578. PubMed PMID: 23193034.
13. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001 Jun; 33 (6): 1394–1403. PubMed PMID: 11391528.
14. Hammarlund-Udenaes M. Microdialysis as an Important Technique in Systems Pharmacology – a Historical and Methodological Review. *AAPS J.* 2017 Sep; 19 (5): 1294–1303. doi: 10.1208/s12248-017-0108-2. Epub 2017 Jul 31. Review. PubMed PMID: 28762127.
15. Zeiler FA, Thelin EP, Helmy A, Czosnyka M, Hutchinson PJA, Menon DK. A systematic review of cerebral microdialysis and outcomes in TBI: relationships to patient functional outcome, neurophysiologic measures, and tissue outcome. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Dec; 159 (12): 2245–2273. doi: 10.1007/s00701-017-3338-2.
16. Nowak G, Ungerstedt J, Wernereman J, Ungerstedt U, Ericzon BG. Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model. *Liver Transpl.* 2002 May; 8 (5): 424–432.
17. Gillispie A, Rooyackers O, Wernereman J, Nowak G. Effect of extended cold ischemia time on glucose metabolism in liver grafts: experimental study in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14 (2): 183–188.
18. Keller AK, Jorgensen TM, Ravlo K, Nielsen TK, Olsen LH, Stolle LB. Microdialysis for detection of renal ischemia after experimental renal transplantation. *J Urol.* 2009 Oct; 182 (4 Suppl): 1854–1859. doi: 10.1016/j.juro.2009.03.015
19. Fonouni H, Esmaeilzadeh M, Jarahian P, Rad MT, Golriz M, Faridar A et al. Early detection of metabolic changes using microdialysis during and after experimental kidney transplantation in a porcine model. *Surg Innov.* 2011 Dec; 18 (4): 321–328. doi: 10.1177/1553350610392063.
20. Хубутия МШ, Журавель СВ, Козлов ИА, Романов АА, Гончарова ИИ. Микродиализ – новый метод мониторинга функции трансплантированной трупной почки. *Анестезиология и реаниматология.* 2015 Jan-Feb; 60 (1): 69–72. Khubutia MSh, Zhuravel SV, Kozlov IA, Romanov AA, Goncharova II. Microdialysis – a new method of monitoring of the transplanted cadaveric kidneys function. *Anesteziol Reanimatol.* 2015 Jan-Feb; 60 (1): 69–72. [In Russ].
21. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009 Apr; 9 (4): 746–757. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x. Epub 2009 Mar 2. Review. PubMed PMID: 19298450.

*Статья поступила в редакцию 10.09.2018 г.
The article was submitted to the journal on 10.09.2018*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-107-112

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОНФИГУРАЦИИ КАНЮЛИ ОСЕВОГО НАСОСА НА ОБРАЗОВАНИЕ ЗОН СТАГНАЦИИ И РЕЦИРКУЛЯЦИИ В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ СЕРДЦА

M.C. Носов^{1, 2}, Г.П. Иткин^{1, 2}, В.М. Заико^{1, 2}, В.А. Мальгичев³

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

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация

³ ООО «ДОНА-М», Москва, Российская Федерация

Цель: Провести анализ входной канюли имплантируемого осевого насоса системы длительного обхода левого желудочка сердца с целью минимизации осложнений, связанных с тромбообразованием. **Материалы и методы.** Рассматривалась гемодинамика для 4 различных вариантов конструкции входной канюли, длиной от 0 до 25 мм. Наибольшее внимание было уделено зонам у основания канюли. Анализ проводился средствами пакета OpenFOAM. **Результаты.** В работе показано, что зоны стагнации и рециркуляции прямо зависят от длины канюли при размещении в левом желудочке, и соответственно, повышается вероятность тромбообразования. **Заключение.** Полученные результаты показывают влияние конструкции входной канюли на вероятность тромбообразования в ней. При этом увеличение длины входной канюли приводит к увеличению зон застоя и рециркуляции, что дает основание для поиска других возможных ее модификаций.

Ключевые слова: *терминальная сердечная недостаточность, система вспомогательного кровообращения, обход левого желудочка, входная канюля, тромбоэмбологические осложнения.*

NUMERICAL ANALYSIS OF THE EFFECT OF THE DESIGN OF AXIAL-FLOW PUMP CANNULA TIP ON STAGNATION AND RECIRCULATION ZONES IN THE LEFT VENTRICLE

M.S. Nosov^{1, 2}, G.P. Itkin^{1, 2}, V.M. Zaiko^{1, 2}, V.A. Malgichev³

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

² Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

³ DONA-M Ltd, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze the inflow cannula of an implantable axial-flow blood pump for a long-term left ventricular assist system in order to minimize thromboembolic complications. **Materials and methods.** Hemodynamics was considered for 4 different designs of the inflow cannula, from 0 mm to 25 mm long. Areas at the base of the cannula received the most attention. Analysis was performed using the *OpenFOAM* software. **Results.** It was revealed that sizes of stagnation and recirculation zones directly depended on the length of the cannula when placed in the left ventricle. Accordingly, longer cannula increases the risk of thrombosis. **Conclusion.** The design of an inflow cannula determines the likelihood of thrombosis in the cannula. Longer inflow cannula increases stagnation and recirculation zones. This provides a basis for a search for other possible modifications.

Keywords: *end-stage heart failure, artificial circulatory support, left ventricular bypass, inflow cannula, thromboembolic complications.*

Для корреспонденции: Носов Михаил Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 265-92-50. E-mail: nosovmi@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail Nosov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (903) 265-92-50. E-mail: nosovmi@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из основных причин смертности в развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания. По данным из различных источников, в России и США от заболеваний такой патологии ежегодно умирает более 1 млн жителей. И если большинство болезней сердца поддается медикаментозному лечению, то в условиях терминальной сердечной недостаточности (ТСН) единственной возможностью помочь больным является трансплантация сердца. Однако дефицит донорских органов ограничивает возможности лечения таких больных. В этой связи в последние десятилетия появилась новая технология лечения больных ТСН методом длительной механической поддержки кровообращения (МПК) с применением имплантируемых роторных центробежных и осевых насосов. Несмотря на успешное применение таких систем в клинической практике, одной из основных проблем остаются тромбопатические осложнения, которые являются следствием совокупного действия напряжения сдвига, а также наличия застойных зон и зон рециркуляции крови. При этом наиболее критичным местом тромбообразования является область входной канюли [1–4]. Причины возникновения тромбов до конца не известны, однако можно выделить несколько факторов, влияющих на гемодинамику в желудочке и безопасность работы канюли:

- 1) положение канюли относительно сердца, в том числе угол наклона [2, 5–7];
- 2) форма и размер канюли [8–11];
- 3) покрытие поверхности канюли [1, 12].

В данной работе методом численного анализа исследуется влияние длины вылета входной канюли на образование зон застоя и рециркуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В большинстве зарубежных систем длительной МПК на основе роторных насосов вспомогательного кровообращения (Heart Mate II, Heart Mate III, Jarvik 2000), а также в российской системе вспомогательного кровообращения (СВК) АВК-Н используются канюли забора крови прямого типа. На рис. 1 представлена канюля АВК-Н (Россия).

Такая конструкция является достаточно простой, симметричной и хорошо выполняет свою функцию. Тем не менее клинический опыт применения данной канюли показал высокую вероятность тромбирования на входе насоса (рис. 2) [1, 13].

Предварительный анализ литературы, проведенный нами, показал, что несовершенная конструкция канюли с точки зрения локальной гемодинамики может приводить к негативным последствиям:

- 1) затруднение течения потока крови из-за тромбозитарных масс и соединительной ткани [14];
- 2) присасывание просвета канюли к стенке желудочка [15];
- 3) образование тромбов в месте контакта канюли с миокардом [16].

В данной работе мы провели исследования по оценке влияния длины входной канюли осевого насоса на внутрижелудочковую гемодинамику. На рис. 3 изображены модели исследуемых в данной работе канюль.

Моделируется поток крови через левый желудочек (ЛЖ) с размещенной внутри него канюлей при отсутствии движения стенок, в условиях ТСН, когда ЛЖ практически не сокращается, а аортальный клапан закрыт.

Геометрия ЛЖ изображена на рис. 4. Каждая модель канюли размещается в ЛЖ, образуя необходимые



Рис. 1. Входная канюля системы АВК-Н

Fig 1. AVK-N input cannula



Рис. 2. Тромб на входе насоса

Fig 2. Pump inlet thrombosis

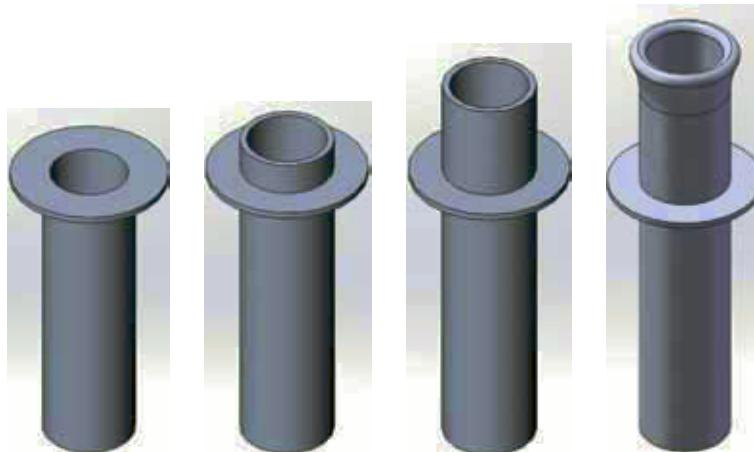


Рис. 3. Канюли с различной длиной вылета (слева направо) 0 мм, 5 мм, 15 мм и 25 мм АВК-Н

Fig 3. Cannulas with different tip length (from left to right) 0 mm, 5 mm, 15 mm and 25 mm AVK-N

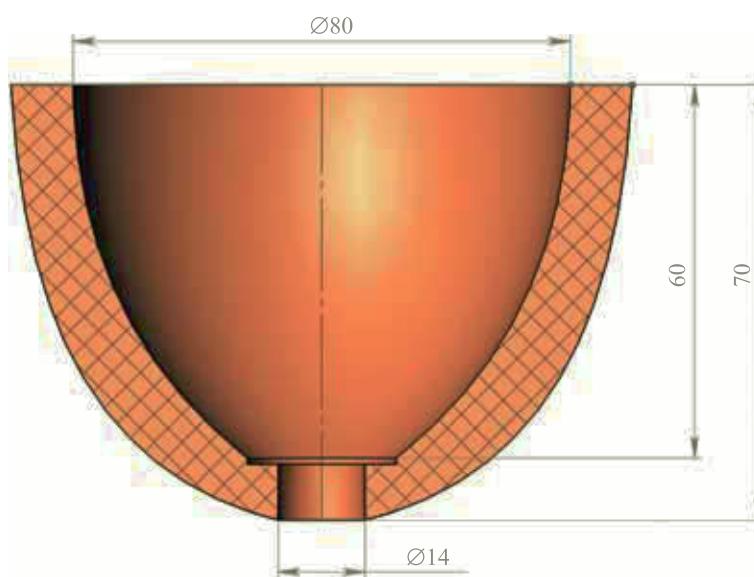


Рис. 4. Геометрия модели желудочка

Fig 4. The geometry of the ventricle model

мый объем для проведения численного моделирования. Исследовались наличие и размер зон застоя и рециркуляции при различных длинах канюли в полости ЛЖ. Критерием таких зон является нулевая

скорость движения потока крови, а также замкнутость траекторий движения.

Моделирование проводится средствами программы OpenFOAM. Параметры крови задаются уравне-

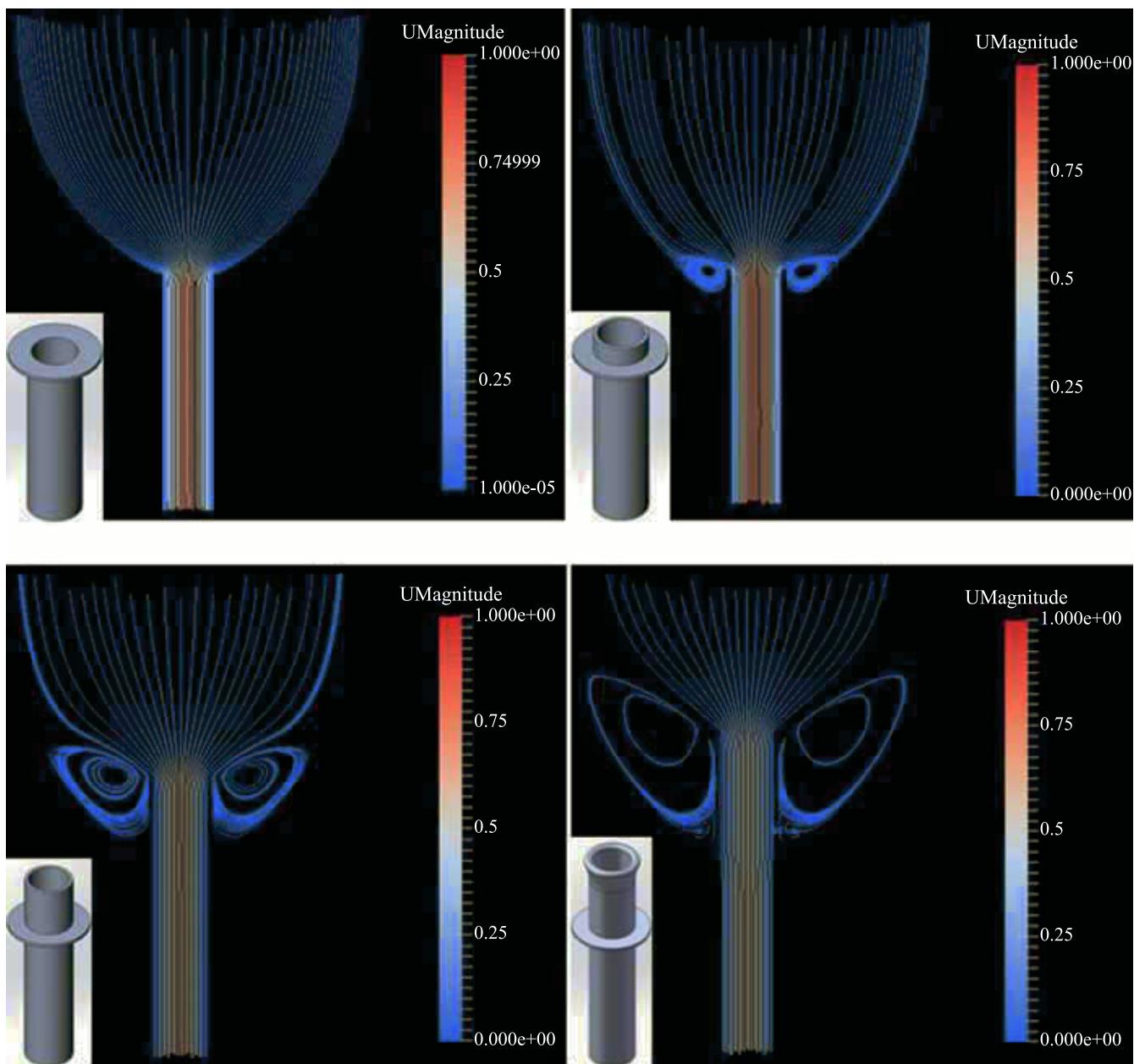


Рис. 5. Результаты моделирования прямых канюль

Fig 5. Results of modeling blunt tip cannulas

нием Навье–Стокса для вязкой жидкости (утилита *icoFoam*, входящая в состав *OpenFOAM*). На выходе модели задается давление 120 мм рт. ст., далее запускается вычислительный процесс до установки стационарного режима течения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты моделирования для прямых канюль изображены на рис. 5. Линии на рисунке – линии тока жидкости, цвет которых соответствует локальной скорости по шкале от 0 м/с (синий) до 1 м/с (красный).

Хорошо заметна тенденция увеличения размера зон рециркуляции в зависимости от длины входной

части канюли. У канюли с вылетом 0 мм она отсутствует, а для канюли в 25 мм (АВК-Н) она максимальна. Профили и изолинии скоростей изображены на рис. 6. Здесь можно заметить аналогичную зависимость с зонами стагнации. Чем больше вылет канюли – тем больше зона стагнации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прямая канюля с нулевым вылетом позволяет добиться минимальных зон застоя и рециркуляции. При этом вылет канюли, отличный от нулевого, является источником возникновения зон стагнаций и рециркуляций внутри ЛЖ, причем размер этих зон пропорционален длине вылета. Кроме того, увели-

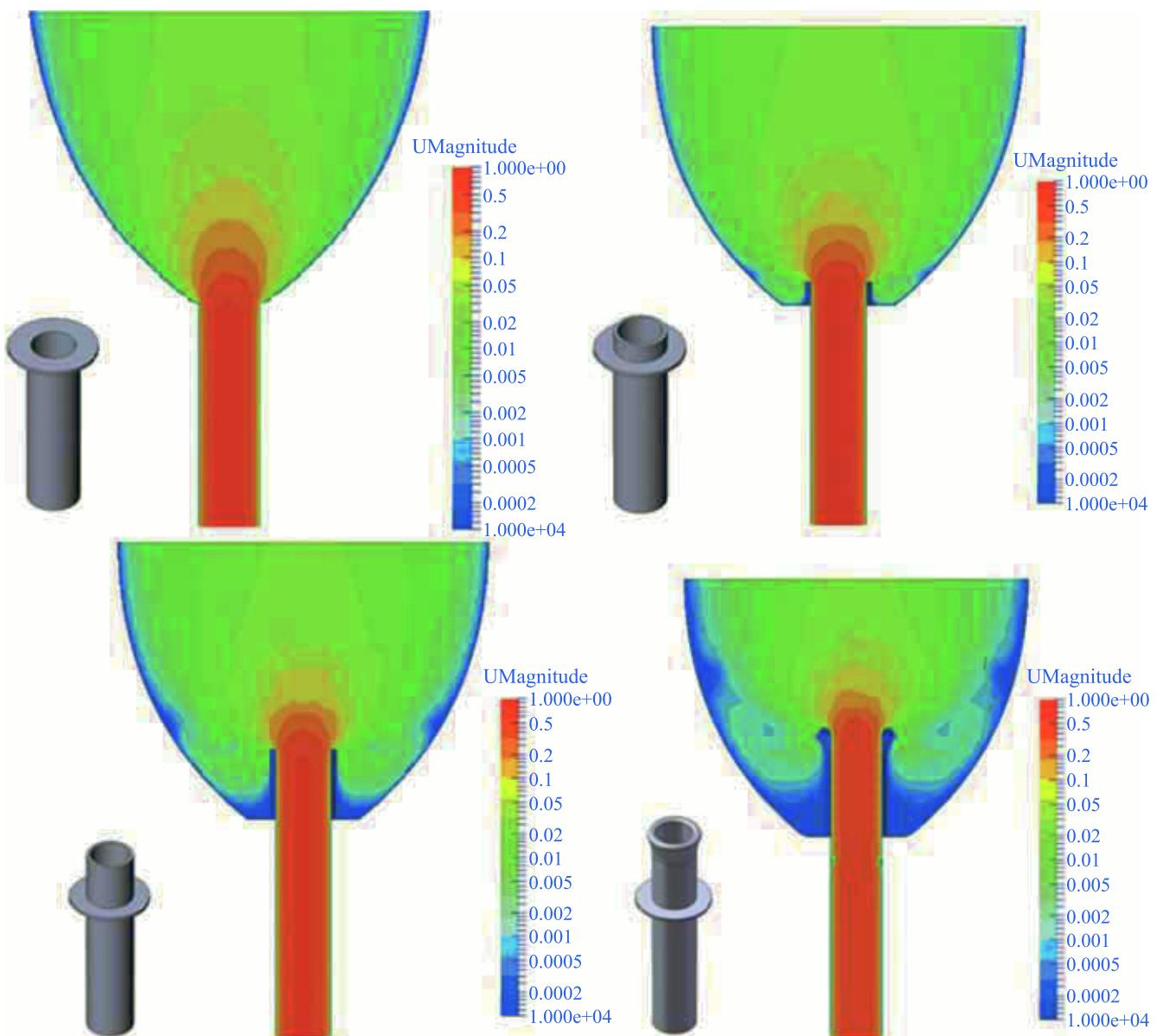


Рис. 6. Результаты моделирования прямых канюль. Модуль скорости

Fig. 6. Results of modeling blunt tip cannulas. Absolute speed

ченный вылет канюли приводит к росту гидравлического сопротивления системы. Несмотря на это, канюля с нулевым вылетом в типовых условиях со временем может зарастать соединительной тканью [14]. Данный процесс возможно блокировать за счет применения систем усиленной генерации пульсирующего потока [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают прямое влияние конструкции входной канюли на вероятность тромбообразования в ней. Явно прослеживаемая тенденция к увеличению зон застоя и рециркуляции при увеличении длины канюли дает основание для поиска других возможных конфигураций входной канюли. С другой стороны, при очень хороших гемоди-

намических показателях канюли с нулевым вылетом реализация такой конструкции требует дальнейших исследований для минимизации фактора застарения просвета канюли соединительной тканью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Arie Blitz. Pump thrombosis – A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014; 3 (5): 450–471. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.09.10.
2. Bachman TN, Bhama JK, Verkaik J, Vandenberghe S, Kormos RL, Antaki JF. In vitro Evaluation of Ventricular

- Cannulation for Rotodynamic Cardiac Assist Devices. *Cardiovasc Eng Technol.* 2011 Sep; 2 (3): 203–211. doi: 10.1007/s13239-011-0050-x. PMID: 22563363; PMCID: PMC3343032.
3. Frazier OH, Forrester MD, Gemmato C, Gregoric ID. Urgent pump exchange for stroke resulting from a distorted HeartMate XVE inflow conduit. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jun; 26 (6): 646–648. doi: 10.1016/j.healun.2007.03.012. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17543792.
 4. Uriel N, Han J, Morrison KA, Nahumi N, Yuzefpol'skaya M, Garan AR et al. Device thrombosis in Heart-Mate II continuous-flow left ventricular assist devices: a multifactorial phenomenon. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Jan; 33 (1): 51–59. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.005. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24290832.
 5. Imamura T, Adatya S, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G et al. Cannula and Pump Positions Are Associated With Left Ventricular Unloading and Clinical Outcome in Patients With HeartWare Left Ventricular Assist Device. *J Card Fail.* 2018 Mar; 24 (3): 159–166. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.09.013. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28982636; PMCID: PMC5856593.
 6. Imamura T, Nguyen A, Chung B, Rodgers D, Sarswat N, Kim G et al. Association of Inflow Cannula Position with Left Ventricular Unloading and Clinical Outcomes in Patients with HeartMate II Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* 2019 May/Jun; 65 (4): 331–335. doi: 10.1097/MAT.0000000000000823. PMID: 29933250; PMCID: PMC6342671.
 7. Shiose A, Kim HI, Takaseya T, Kobayashi M, Fujiki M, Chen JF et al. Performance of extracorporeally adjustable ventricular assist device inflow cannula. *Ann Thorac Surg.* 2010 Nov; 90 (5): 1682–1687. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.081. PMID: 20971290.
 8. Ong C, Dokos S, Chan B, Lim E, Al Abed A, Bin Abu Osman NA et al. Numerical investigation of the effect of cannula placement on thrombosis. *Theor Biol Med Model.* 2013 May 16; 10: 35. doi: 10.1186/1742-4682-10-35. PMID: 23680359; PMCID: PMC3673905.
 9. Gregory SD, Zwischenberger J, Wang D, Liao S, Slaughter M. Cannula design. *Mechanical Circulatory and Respiratory Support.* S.D. Gregory, M.C. Stevens, J.F. Fraser (Eds.). London UK: Academic Press, 2017: 567–596. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810491-0.00018-7>.
 10. Wong KC, Büsen M, Benzinger C, Gäng R, Bezema M, Greatrex N et al. Thoughts and Progress. *Artificial Organs.* 2014; 38: 810–817. doi: 10.1111/aor.12369.
 11. Liu G, Zhou J, Hu S, Sun H, Chen H, Zhang Y et al. Numerical simulation of LVAD inflow cannulas with different tip. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2013 Feb; 30 (1): 141–148. Chinese. PMID: 23488155.
 12. Yamada Y, Nishinaka T, Mizuno T, Taenaka Y, Tatsumi E, Yamazaki K. Neointima-inducing inflow cannula with titanium mesh for left ventricular assist device. *J Artif Organs.* 2011 Dec; 14 (4): 269–275. doi: 10.1007/s10047-011-0586-4. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21735150.
 13. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S et al. Jarvik 2000 biventricular assist device conversion from old pin-shaped bearing pumps to new conical bearing pumps. *J Artif Organs.* 2013; 16: 105–109.
 14. Ootaki Y, Saeed D, Ootaki C, Akiyama M, Fumoto H, Horai T et al. Development of the DexAide Right Ventricular Assist Device Inflow Cannula. *ASAIO Journal.* 2008 Jan-Feb; 54 (Issue 1): 31–36.
 15. Akira Shiose, Hyun-II Kim, Tohru Takaseya, Mariko Kobayashi, Masako Fujiki, Ji-Feng Chen et al. Performance of Extracorporeally Adjustable Ventricular Assist Device Inflow Cannula. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 1682–1687. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.081.
 16. Chitaru Kurihara, Minoru Ono, Takashi Nishimura, Aya Saito, Tsuyoshi Takeuchi, Motoyuki Hisagi et al. Use of DuraHeart support for more than 1 year as the first successful bridge to heart transplantation in Japan. *J Artif Organs.* 2011; 14: 67–69. doi: 10.1007/s10047-010-0524-x.
 17. Бучнев АС, Кулешов АП, Дробышев АА, Иткин ГП. Гемодинамическая оценка нового метода генерации пульсирующего потока в системах сердечно-легочного обхода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (3): 69–75. Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA, Itkin GP. Hemodynamic evaluation of a new pulsatile flow generation method in cardiopulmonary bypass system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019; 21 (3): 69–75. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-69-75>.

Статья поступила в редакцию 24.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 24.04.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-113-116

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ АППАРАТА МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ НАСОСА ДИСКОВОГО ТИПА В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.О. Жульков¹, А.М. Головин², Е.О. Головина², А.С. Гренадеров³, А.В. Фомичев¹, С.А. Альсов¹, А.М. Чернявский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² Акционерное общество «Научно-производственная компания «ИМПУЛЬС-проект», Новосибирск, Российской Федерации

³ ФГБУН «Институт сильноточной электроники Сибирского отделения Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Цель. Провести имплантацию искусственного левого желудочка сердца на основе насоса дискового типа в остром эксперименте на крупном млекопитающем (mini-pig). **Материалы и методы.** Для апробации хирургической методики имплантации и оценки биосовместимости аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения был проведен острый эксперимент на животном. В качестве экспериментальной модели использовали крупное млекопитающее (mini-pig весом 90 кг). Имплантацию насоса выполняли экстракорпорально по схеме «верхушка левого желудочка – нисходящая грудная аорта». Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного артериального давления, центрального венозного давления, нарушений ритма сердца, температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии устанавливали режим работы насоса с параметрами: частота оборотов 2400–2600, производительность $4 \pm 0,5$ л/мин, среднее АД – 70–80 мм рт. ст. **Результаты.** В ходе проведенного эксперимента была доказана принципиальная возможность использования разработанного насоса дискового типа в качестве устройства вспомогательной поддержки кровообращения. На протяжении 4 часов насос обеспечивал адекватные параметры гемодинамики при средней производительности $4 \pm 0,5$ л/мин и 2500 об/мин. По прошествии 4 часов работы насоса в условиях инактивированного гепарина (АСТ – 114 с) между дисками насоса не было обнаружено сгустков крови. **Заключение.** Особенность гемодинамики дискового насоса позволяет развивать достаточные параметры производительности для обеспечения адекватного кровообращения. Механизм действия «пограничного слоя» позволяет минимизировать риск образования тромбов в полости насоса. Однако топографо-анатомические особенности тела свиньи не позволяют проводить эксперименты с длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, механическая поддержка сердца, дисковый насос Тесла, система обхода левого желудочка.

Для корреспонденции: Жульков Максим Олегович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Тел. (913) 721-07-91. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

Corresponding author: Maxim Zhulkov. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.
Tel. (913) 721-07-91. E-mail: maks.zhulkov.92@mail.ru

FIRST EXPERIENCE IN IMPLANTATION OF A MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICE BASED ON A DISK-TYPE PUMP: AN ACUTE EXPERIMENT

M.O. Zhulkov¹, A.M. Golovin², E.O. Golovina², A.S. Grenaderov³, A.V. Fomichev¹, S.A. Alsov¹, A.M. Chernyavsky¹

¹ National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² IMPULS-Project, Novosibirsk, Russian Federation

³ Institute of High Current Electronics, Tomsk, Russian Federation

Objective: to carry out the implantation of an artificial left ventricle of the heart based on a disk-type pump in an acute experiment on a large mammal (mini-pig). **Materials and methods.** To test the surgical technique of implantation and assess the biocompatibility of the apparatus for mechanical support of blood circulation based on a viscous friction pump, an acute experiment was conducted on an animal. A large mammal (mini-pig weighing 90 kg) was used as an experimental model. The implantation of the pump was performed extracorporeally according to the scheme «the apex of the left ventricle – the descending thoracic aorta». During the experiment, invasive blood pressure, central venous pressure, cardiac arrhythmias, body temperature, blood gas composition, activated coagulation time were monitored. Under the control of transesophageal echocardiography, the pump operation mode was set with parameters – speed 2400–2600, productivity 4 ± 0.5 l/min, average IAD – 70–80 mm Hg. **Results.** In the course of the experiment, the fundamental possibility of using the developed disk-type pump as a device for supporting blood circulation was proved. For 4 hours, the pump provided adequate hemodynamic parameters with an average productivity of 4 ± 0.5 l/min and 2500 rpm. After 4 hours of operation of the pump in the conditions of inactivated heparin (AST – 114 sec), no blood clots were found between the pump disks. **Conclusion** The hemodynamics feature of the disk pump allows you to develop sufficient performance parameters to ensure adequate blood circulation. The mechanism of action of the «boundary layer» minimizes the risk of blood clots in the pump cavity. However, the topographic and anatomical features of the pig's body do not allow experiments with a long observation period.

Keywords: heart failure, mechanical support of the heart, Tesla disk pump, left ventricular bypass system.

ВВЕДЕНИЕ

За прошедшее десятилетие применение аппаратов вспомогательного кровообращения в клинической практике значительно возросло [1]. По данным двадцать пятого отчета общества трансплантации сердца и легких в 2008 году, каждая третья пересадка сердца была выполнена вторым этапом после имплантации искусственного левого желудочка (LVAD) [2]. Однако уже в 2014 году половина трансплантаций сердца в мире были выполнены на фоне ранее имплантированного LVAD [3]. При этом за последние годы резко возросла потребность в LVAD, так как увеличилось число пациентов, которым аппарат механической поддержки кровообращения был имплантирован в качестве окончательного метода лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности [4]. Именно поэтому отечественные исследования в области разработки и внедрения систем вспомогательного кровообращения являются наиболее актуальными и востребованными.

Проведенные ранее стеновые испытания гемолитических свойств дискового насоса продемонстрировали хорошие результаты, позволяющие предложить принципиальную возможность имплантации

в живой организм и высокий уровень безопасности аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для отработки хирургической методики имплантации и предварительной оценки биосовместимости аппарата механической поддержки кровообращения на основе насоса вязкого трения был проведен острый эксперимент на животном. В качестве экспериментальной модели использовалось крупное млекопитающее (mini-pig весом 90 кг). Накануне вечером животное лишали приема пищи, при этом доступ к воде не ограничивался. Премедикацию животному проводили в виварии внутримышечным введением раствора атропина и золетила в дозе согласно весоростовым параметрам. Когда животное засыпало, подготавливали операционное поле. Эксперимент проводили в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (пипекуриония бромид).

Во время эксперимента проводился мониторинг инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации правой сонной артерии, центрально-го венозного давления (ЦВД) путем катетеризации

правой яремной вены, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости (АСТ). С целью коррекции гиповолемических нарушений проводили инфузционную терапию кристаллоидными и коллоидными растворами.

Подготовка насоса к имплантации

На стерильном столе к входному и выходному патрубкам насоса фиксировали магистрали 1/2 дюйма. Затем производили заправку насоса физиологическим раствором на малых оборотах (500–1000 об/мин), проводя тщательное удаление воздушных эмболов (рис. 1).

Основной этап имплантации

Животное укладывали на правый бок. Выполняли переднебоковую торакотомию в VI межреберье слева с частичной поднадкостничной резекцией 6-го ребра. Магистрали LVAD проводили через сформированные подкожные каналы паравертеbralльно. После системной гепаринизации (3 мг/кг) и бокового отжатия грудной аорты формировали анастомоз по типу «конец в бок» между дакроновым сосудистым протезом 12 мм и нисходящей грудной аортой нитью 5/0. Отточную магистраль соединяли с выходным патрубком насоса. Имплантацию приточной канюли проводили



Рис. 1. Этап подготовки (заправки) насоса

Fig. 1. Stage of preparation (refueling) of the pump

на работающем сердце через бессосудистую зону верхушки левого желудочка. Приточную магистраль соединяли с соответствующим патрубком насоса. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии устанавливали режим работы насоса с параметрами – частота оборотов 2400–2600, производительность $4 \pm 0,5$ л/мин, среднее иАД – 70–80 мм рт. ст. (рис. 2).

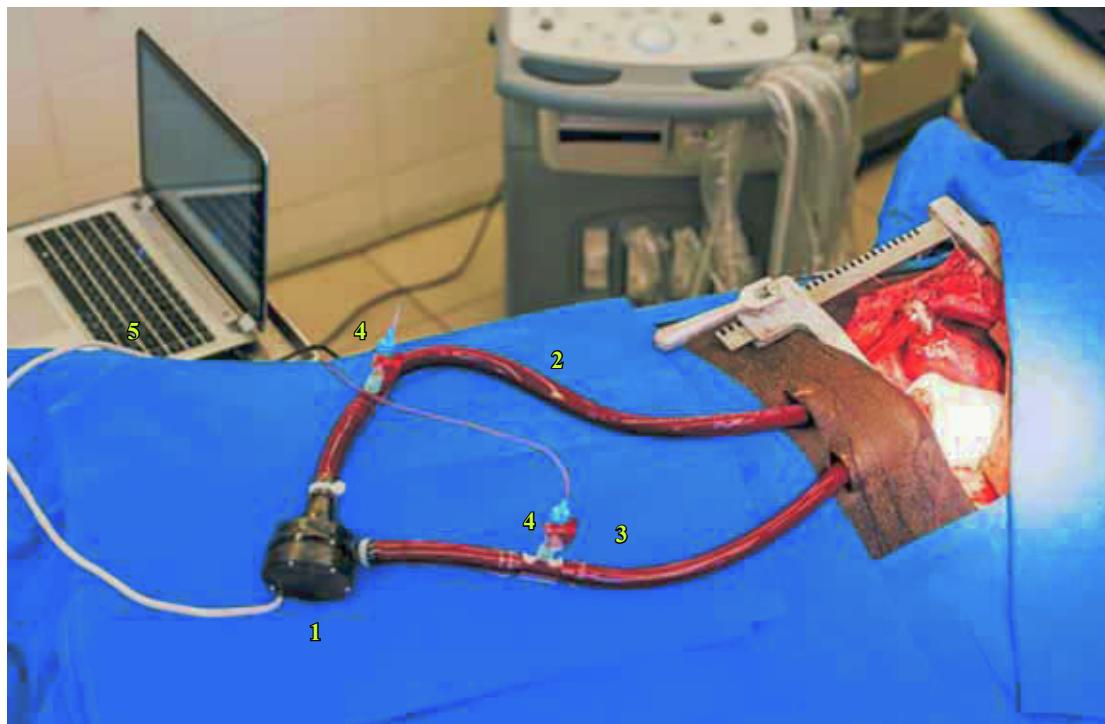


Рис. 2. Общий вид раны и работающего LVAD: 1 – насос; 2 – приточная магистраль; 3 – отточная магистраль; 4 – порт для измерения давления; 5 – блок управления

Fig. 2. General view of the wound and the working LVAD: 1 – pump; 2 – supply line; 3 – outlet line; 4 – port for measuring pressure; 5 – control unit

Предварительные стендовые исследования гемолитических свойств дискового насоса на человеческой крови продемонстрировали низкий уровень гемолиза [4].

Кроме отработки хирургической техники имплантации аппарата вспомогательного кровообращения на основе насоса дискового типа в эксперименте была поставлена задача изучить тромбогенность внутренней поверхности насоса и его движущихся частей. Для этого насос был поставлен в жесткие условия работы. Через 30 минут после выхода на расчетные параметры, был полностью инактивирован гепарин (АСТ – 114 с). На протяжении 4 часов насос работал без сбоев, на фоне отсутствия пульсовых пиков на сфигмограмме (среднее АД 70–80 мм рт. ст.), показатели газового состава крови демонстрировали адекватность системной перфузии. Каждые 30 минут проводился забор крови с целью определения уровня свободного гемоглобина и газового состава (табл.).

Таблица

Показатели основных параметров гомеостаза во время эксперимента

Indicators of the main parameters of homeostasis during the experiment

Параметры	Время, мин							
	30	60	90	120	150	180	210	240
иАД, мм рт. ст.	90	100	110	115	105	100	95	105
ЧСС	76	86	83	78	80	86	89	85
SpO2, %	98	97	98	97	95	98	98	98
FreeHb, мг/%	1,5	2,0	2,1	2,0	2,3	2,2	2,2	2,0
pH	7,4	7,5	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,5
cLac, ммоль/л	2,0	2,5	3,0	2,0	3,5	2,0	3,0	3,0

Спустя 4 часа была выполнена эвтаназия животного в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986), насос эксплантирован. После демонтажа корпуса насоса и визуальной оценки на основании ротора был обнаружен белый, организованный и плотно фиксированный тромб, однако между дисками не было обнаружено сгустков крови, что позволяет высказать предположение о достаточно высокой биосовместимости насоса вязкого трения по отношению к сердечно-сосудистой системе животного.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате первого эксперимента по имплантации дискового насоса был утвержден протокол имплантации с учетом топографо-анатомических особенностей тела животного (mini-pig), позволяющий в будущем выполнить серию экспериментов по изучению длительной работы LVAD на основе насоса вязкого трения. Доказана принципиальная возмож-

ность насоса дискового типа замещать функцию левых отделов сердца. Результаты биохимического и газового анализа состава крови подтверждают, что рабочие параметры насоса (частота оборотов 2600, производительность $4 \pm 0,5$ л/мин) позволяют проводить адекватную перфузционную поддержку организма. Во время первой имплантации дискового насоса в качестве LVAD в остром эксперименте были сделаны первые предположения о высокой степени биосовместимости покрытия внутренней поверхности корпуса и дисков насоса. По прошествии 4 часов работы насоса в условиях инактивированного гепарина (АСТ – 114 с) между дисками насоса не было обнаружено сгустков крови. Данный факт позволяет предполагать возможность применения максимально щадящей схемы антикоагулянтной терапии после имплантации LVAD на основе насоса дискового типа и значительно снизить риск опасных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Халиуллин ТА и др. Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018; 20 (1): 13–22. Halilulin TA i dr. Osobennosti implantacii sistemy podderzhki nasosnoj funkci serdca AVK-N v kachestve «mosta» k transplantacii serdca. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2018; 20 (1): 13–22.
- Nangia G, Borges K, Reddy KR. Use of HCV-infected organs in solid organ transplantation: An ethical challenge but plausible option. Journal of viral hepatitis. 2019.
- Колоскова НН. Терминальная сердечная недостаточность. Отбор пациентов для постановки в «лист ожидания» на трансплантацию сердца / 14.01.05. – кардиология // 14.01.26. – сердечно-сосудистая хирургия. М., 2011. Koloskova N.N. Terminal'naya serdechnaya nedostatochnost'. Otbor pacientov dlya postanovki v «list ozhidaniya» na transplantaciyu serdca / 14.01.05. – kardiologiya // 14.01.26. – serdechno-sosudistaya hirurgiya. M., 2011.
- Lund LH et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult heart transplantation report – 2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016; 35 (10): 1158–1169.
- Medvedev AE et al. Implanted system of mechanical support of the disk-based heart pump viscous friction. AIP Conference Proceedings. AIP Publishing, 2018; 2027 (1): 030149.

*Статья поступила в редакцию 12.09.2019 г.
The article was submitted to the journal on 12.09.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-117-124

ГИДРОДИНАМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕСШОВНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА

К.Ю. Клышиков, Е.А. Овчаренко, Ю.А. Кудрявцева, Л.С. Барбараши

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Целью исследования стало гидродинамическое *in vitro* исследование разрабатываемого протеза клапана сердца II генерации, предназначенного для проведения вмешательства по типу «протез в протез». **Материал и методы.** Опытные образцы разрабатываемого изделия исследовали в условиях имитации физиологического режима работы сердца на установке пульсирующего потока Vivitro Labs (Канада) в сравнительном аспекте с клиническими коммерческими биопротезами клапана аорты «ЮниЛайн» (Россия). Образцы испытывали при имитации процедуры повторного бесшовного репротезирования. **Результаты.** Разрабатываемая конструкция продемонстрировала удовлетворительные характеристики – для всех случаев «имплантации» с позиции среднего транспротезного градиента (6,1–11,1 мм рт. ст.) и эффективно площади отверстия (1,60–1,81 см²). Анализ показателя фракции регургитации позволил определить оптимальные типоразмеры для имплантации по типу «протез в протез», которые впоследствии лягут в основу сайзинга при подборе необходимого типоразмера для реимплантации. Качественный анализ работы створчатого аппарата продемонстрировал наличие незначительной асимметрии для ряда протезов – как «ЮниЛайн», так и экспериментального протеза, в случае несоответствия типоразмеров при имитации процедуры «протез в протез». **Заключение.** Проведенные испытания демонстрируют состоятельность разрабатываемой конструкции с позиции гидродинамической эффективности и определяют основные закономерности подбора протеза для реимплантации относительно первичного клапана.

Ключевые слова: гидродинамическая эффективность, протез клапана аорты, транспротезный градиент, эффективная площадь отверстия.

HYDRODYNAMIC PERFORMANCE OF A NOVEL SUTURELESS PROSTHETIC AORTIC VALVE

K.Yu. Klyshnikov, E.A. Ovcharenko, Yu.A. Kudryavtseva, L.S. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

The aim of the study was an *in vitro* hydrodynamic study of the developed prosthetic heart valve of the second generation, designed to carry out an implantation using «valve-in-valve» method. **Material and methods.** Prototypes of the developed prosthesis were studied under simulated physiological conditions of the heart using a Vivitro Labs pulse duplicator (Canada) in a comparative aspect with «UniLine» clinical commercial aortic valve bioprostheses (Russia). Samples were tested by simulating sutureless implantation procedure. **Results.** The developed valves showed satisfactory hydrodynamic characteristics – for all cases of «implantation» from the position of the average trans-prosthetic gradient (6.1–11.1 mm Hg) and the effective orifice area (1.60–1.81 cm²). The analysis of the regurgitation fraction allowed us to determine the optimal sizes for implantation using «valve-in-valve» method, which subsequently will form the basis of sizing guidelines for size selection. A qualitative analysis of the leaflet's work demonstrated the presence of slight asymmetry for a number of prostheses – in case of mismatch of sizes when simulating «valve-in-valve» procedure. **Conclusion.** The tests demonstrate the viability of the developed design from the standpoint of hydrodynamic efficiency and determines the basic rules of selecting a prosthesis for reimplantation relative to the primary valve.

Keywords: hydrodynamic efficiency, aortic valve prosthesis, trans-prosthetic gradient, effective orifice area.

Для корреспонденции: Клышиков Кирилл Юрьевич. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый б-р., д. 6.
Тел. (923) 516-68-66. E-mail: KlyshnikovK@gmail.com

Corresponding author: Kirill Klyshnikov. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation.
Tel. (923) 516-68-66. E-mail: KlyshnikovK@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня в России наблюдают рост количества процедур имплантаций биопротезов клапанов сердца, общее число которых превышает 2000 ед/год [1]. Однако в противовес имеющимся преимуществам биопротезов, связанных с более щадящей антитромботической терапией, выступает необходимость проведения повторного вмешательства в результате развития дисфункции. Показано, что период свободы от реоперации в среднем составляет 7,8 года [2–4]. Мировой опыт регистра «Valve-in-vale Registry» результатов клинического использования биопротезов демонстрирует более высокие значения данной продолжительности – 9 лет [5, 6]. Однако в целом срок можно считать коротким по сравнению с механическими протезами. При этом показано, что повторное вмешательство ассоциировано с более высоким риском осложнений, и что самое важное, с повышенной летальностью – до 11,5% [1, 7, 8], обусловленными объемом и длительностью вследствие необходимости удаления протеза с дисфункцией и последующей его заменой на «новый» – репротезированием. Подобные аспекты, возможно, ограничивают объем применения биопротезов за счет некоторой степени нивелирования преимуществ клапанов на основе биологических материалов. Учитывая ежегодный рост количества операций протезирования клапанов сердца, поиск решения проблем повторных вмешательств является актуальной задачей для исследований в области кардиохирургии с точки зрения разработки новых конструкций. Возможным решением могли бы стать транскатетерные протезы, опыт которых при имплантации по типу «протез в протез» демонстрирует удовлетворительные клинические результаты [9]. Однако специфические ограничения – высокая цена, предъявляемые требования к квалификации операционной команды и ее оснащению, невозможность прямого доступа к месту имплантации для иссечения кальцинатов, а также специфические осложнения [10] – не позволяют войти данной технологии в рутинную практику репротезирования клапанов сердца [11].

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» разрабатывает малоинвазивный бесшовный протез клапана сердца, предназначенный для повторного вмешательства, устанавливаемый по типу «протез в протез» [12]. Такой подход исключает необходимость полного удаления протеза с развивающейся дисфункцией и повторного наложения фиксирующих швов на «новый», что позволяет сократить объем операционной раны в области корня аорты и время ее пережатия. С другой стороны, открытый доступ к операционному полю позволяет частично иссекать участки пораженной ткани с массированным кальцинозом и/или панну-

сом. Основной функциональной характеристикой разрабатываемого протеза клапана сердца с точки зрения эффективности, безопасности и в конечном итоге отдаленных результатов репротезирования являются гидродинамические показатели конструкции [13]. Кроме того, особенность имплантации по типу «протез в протез» создает конструктивный стеноз, т. е. заведомое снижение геометрической площади проходного отверстия за счет системы «новый каркас + старый каркас», накладывает повышенные требования к гидродинамике (рис. 1, д). Учитывая описанные факторы, особый акцент в разработке был уделен именно данной характеристике – оценке гидродинамических характеристик экспериментального протеза в условиях имитации процедуры «протез в протез».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протез

Конструктивно разрабатываемый протез представляет собой сетчатую стентоподобную конструкцию из нержавеющей стали, на которую монтируют основные компоненты – синтетическую обшивку и биологический ксеноперикардиальный створчатый аппарат, стабилизированный диглицидиловым эфиром этиленгликоля с дополнительной антикальциевой обработкой. Дизайн опорного каркаса на основе балочных элементов (стента) позволяет изменять внешний диаметр от предимплантационного (15 мм) до целевого (17–21 мм) в зависимости от диаметра протеза для реоперации. Использование в качестве материала нержавеющей стали медицинского назначения (AISI 316LVM) обеспечивает удовлетворительную биосовместимость даже для «голых» элементов опорного каркаса и поддержание финальной геометрии в целевом месте [14]. Снаружи протез покрыт синтетической обшивкой, переходящей в однорядную манжету из аналогичного материала – оба компонента обеспечивают герметизацию места контакта двух протезов для снижения риска парапротезной фистулы (рис. 1, а). Имплантацию устройства осуществляют бесшовным способом с использованием баллонной технологии в опорный каркас несосто ятельный протеза клапана сердца по типу «протез в протез» за счет подключения к катетеру шприца-индефлятора высокого давления (рис. 1, б).

Методика исследования

Учитывая, что протез предназначен для имплантации по типу «протез в протез», исследование его гидродинамической эффективности проводили в два последовательных этапа.

1. Исследование гидродинамических показателей исходного «первичного» протеза. Для этой цели

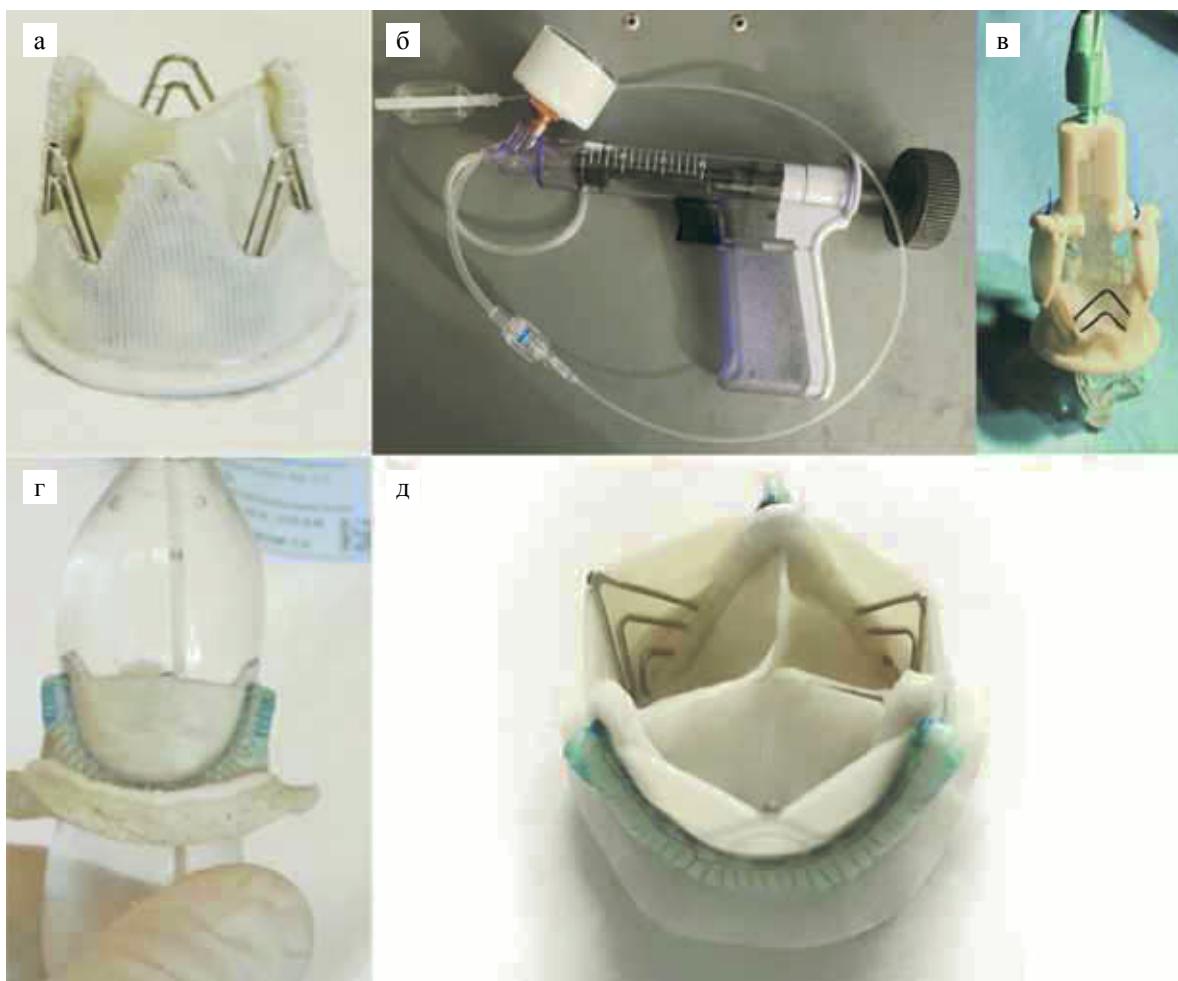


Рис. 1. Материал и методы: а – конструкция разрабатываемого протеза; б – доставочная система, содержащая баллонный катетер и шприц-индефлятор высокого давления; в – система повторной имплантации в сборе с держателем; г – результат имплантации по типу «протез в протез» непосредственно после баллонной дилатации; д – то же, в финальном состоянии перед гидродинамическим исследованием

Fig. 1. Material and methods: а – design of the developed prosthesis; б – a delivery system comprising a balloon catheter and a high pressure syringe-defuser; в – re-implantation system with holder; г – the result of «valve-in-valve» implantation immediately after balloon dilation; д – the same, in the final state before the hydrodynamic study

использовали 3 каркасных клинических биопротеза «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Россия) 21, 23 и 25-го типоразмеров, предназначенных для клинического применения в аортальной позиции. Протезы состоят из жесткого полимерного опорного каркаса, на который монтированы створки и обшивка биологического происхождения – из ксеноперикарда крупного рогатого скота, консервированные диглицидиловым эфиром этиолен-гликоля (ДЭЭ). Протез предполагает установку шовным способом, поэтому в основании опорного каркаса расположена биологическая пришивная манжета (рис. 1, б).

2. Исследование разрабатываемого протеза. На данном этапе проводили «имплантацию» исследуемого протеза соответствующего диаметра в биопротезы «ЮниЛайн», исследованные на предыдущем

этапе. Для «имплантации» использовали баллон для вальвулопластики собственной конструкции с приложением давления в 4 атм с помощью шприца-индефлятора (рис. 1, б). Для каждого типоразмера исходного протеза «ЮниЛайн» использовали по два варианта исследуемых протезов, условно обозначенные «-2 типоразмера» и «-3 типоразмера». Стентоподобный сетчатый каркас не имеет конечного типоразмера вследствие особенностей конструкции, однако створчатый аппарат, монтируемый на него, обеспечивает плотное запирание лишь для определенного диаметра «нового» протеза. Таким образом, были созданы прототипы протезов с двумя вариантами створчатого аппарата для каждого типоразмера (21, 23, 25) «ЮниЛайн». Текущий этап исследо-

вания позволил оценить наиболее подходящий типоразмер для имплантации.

Оценку гидродинамических показателей проводили в установке пульсирующего потока Vivitro Labs (Канада) при имитации физиологического режима работы сердца в течение 10 циклов в установившемся режиме:

- частота «сокращений» камеры, имитирующей желудочек – 70 уд/мин;
- давление в камере, имитирующей аорту – 120/80 мм рт. ст.;
- среднее давление в камере, имитирующей аорту – 100 мм рт. ст.;
- минутный объем – 5 л;
- продолжительность систолы – 35% цикла.

В работе анализировали:

- средний транспротезный градиент как усредненную за 10 циклов работы разницу давлений «перед» и «после» биопротеза, измеренную с помощью соответствующих датчиков в камерах, имитирующих желудочек и аорту;
- эффективную площадь отверстия, как площадь проходного отверстия, полученную на основе данных о давлении и потоке по формуле:

$$EOA = 1,94 \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} (q(t))^2 dt}{\int_{t_1}^{t_2} \Delta p(t) dt}} \quad (1)$$

где $q(t)$ – объемный поток, л/с; $\Delta p(t)$ – транспротезный градиент, мм рт. ст.; t_1 – время начала прямого потока, с; t_2 – время окончания прямого потока, с;

б) объем регургитации как объем жидкости, проходящий через протез клапана в обратном направлении;

г) дополнительно, для качественной оценки работы створчатого аппарата, проводили видеозапись функционирования протезов высокоскоростной камерой FastVideo-250 (Россия) с последующим анализом изображений для максимально открытого и закрытого состояний.

Все описанные параметры регистрировали для биопротезов «ЮниЛайн» («До») и после установки в них разрабатываемого протеза («После»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественные характеристики

Полученные количественные характеристики исследования продемонстрировали рост среднего транспротезного градиента для варианта «-3 типоразмера» относительно исходного на 11,03–27,32% (рис. 2). Максимальный рост в данном случае был отмечен для типоразмера «ЮниЛайн»-23 мм: с 6,83 до 9,40 (увеличение на 2,57) мм рт. ст. Для имплантации «-2 типоразмера» средний транспротезный градиент, напротив, снижался на 10,64–33,22%. Максимальное снижение наблюдали для «ЮниЛайн»-25 мм: с 9,47 до 7,11 (снижение на 2,36) мм рт. ст.

Эффективная площадь отверстия (рис. 2) – показатель, в целом характеризующий работу протеза, изменялся незначительно для всех комбинаций протезов – зафиксировано увеличение данного показателя на 0,40–11,70% относительно исходного.

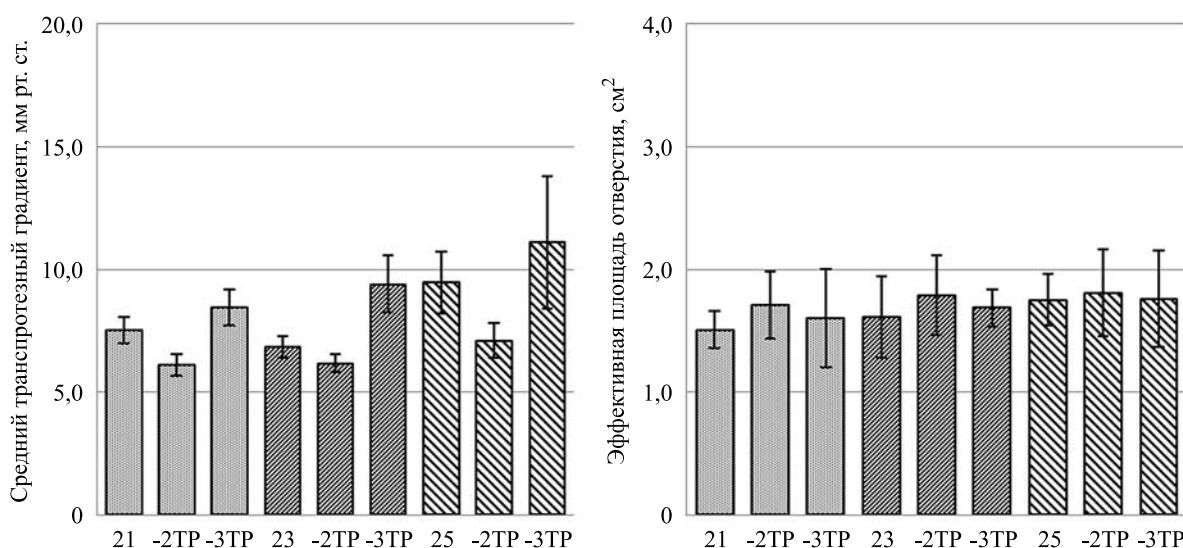


Рис. 2. Количественные характеристики работы биопротезов до и после имплантации – средний транспротезный градиент и эффективная площадь отверстия, группированные по исходным типоразмерам «ЮниЛайн»-21, 23, 25 мм. TP – типоразмер

Fig. 2. Quantitative characteristics of the bioprostheses before and after implantation – average gradient and effective orifice area, grouped according to the initial standard sizes of «UniLine» prosthesis -21, 23, 25 mm. TP – size

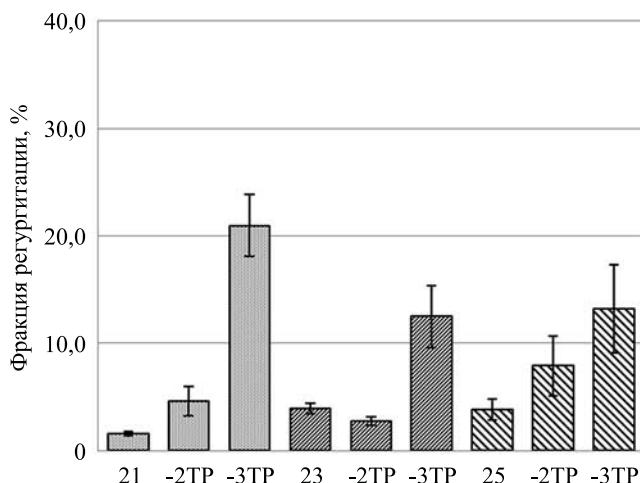


Рис. 3. Результаты оценки фракции регургитации исследуемых протезов до и после имплантации «протез в протез». TP – типоразмер

Fig. 3. The results of the assessment of the regurgitation fraction of the prostheses before and after «valve-in-valve» procedure. TP – size

Наиболее примечательным показателем, изменившимся после имплантации «протез в протез», стала фракция регургитации (рис. 3). Во всех случаях, имплантация варианта «-3 типоразмера» привела к значительному росту данного показателя – в наиболее негативном случае (21-й типоразмер) 20,95% ударного объема приходилось на ретроградный заброс жидкости. Вариант с имплантацией «-2 типоразмера» продемонстрировал лучшие показатели фракции регургитации для всех случаев (рис. 3).

Качественная оценка

Качественный анализ работы протезов до и после имплантации продемонстрировал симметричное, равномерное открытие створчатого аппарата. Отмечено, что для случая «-3 типоразмера» закрытое состояние створок обладало большей симметрией и не обладало дефектами зоны коаптации – закручиванием, в сравнении с вариантом «-2 типоразмера» (рис. 4). Примечательно, что в исходном состоянии «До» биопротез «ЮниЛайн» обладает небольшим бочкообразным эффектом створок в раскрытом состоянии, в то время как для экспериментального протеза подобного не наблюдали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разрабатываемый протез демонстрирует удовлетворительные гидродинамические показатели с позиции транспротезного градиента, эффективной площади отверстия и фракции регургитации в сравнительном аспекте относительно исходных протезов «ЮниЛайн». Примечательно, что при адекватном

выборе типоразмера экспериментального протеза возможно достичь в целом незначительных снижений гидродинамической эффективности. Опорный каркас вновь устанавливаемого протеза имеет ненулевую толщину, которая сужает геометрическое проходное отверстие, вместе с тем более высокая эффективность экспериментального створчатого аппарата не позволяет показателям потока изменяться значимо, т. е. происходит эффект взаимной компенсации отрицательного «стенозирующего» и положительного «производительного» эффектов. Предположительно данный эффект обусловлен использованием баллонорасширяемой стентоподобной конструкции, которая имитирует эффект баллонной вальвулопластики – значительное увеличение просвета клапана с дисфункцией.

Вопрос адекватного выбора типоразмера для ре-протезирования в данном случае (для биопротезов «ЮниЛайн») обусловлен необходимостью одновременного обеспечения максимальной производительности и безопасности клапана для репротезирования. Проведенное исследование, с одной стороны, демонстрирует преимущества варианта «-2 типоразмера» с точки зрения количественных показателей, однако качественная работа створчатого аппарата «-3 типоразмера» заметно отличается в положительную сторону. В ходе анализа показано наличие незначительной асимметрии (закручивания) закрытого состояния протезов «-2 типоразмер», которая потенциально может усугубиться с течением времени вследствие эффекта растяжения биоматериала [15, 16]. В случае «-3 типоразмера» показано возникновение значимой фракции регургитации (до 20,95%) вследствие недостаточно плотного смыкания створок и образования, таким образом, трансклапанной регургитации. В данном варианте описанное выше растяжение биоматериала способно привести к положительному эффекту – нивелированию высоких значений фракции регургитации за счет создания плотного смыкания зоны коаптации, при этом без эффектов асимметрии створок. Важно отметить, что симметрия зоны коаптации позитивно сказывается на долговечности протеза за счет более равномерного распределения напряжений без возникновения локальных экстремальных значений (концентрации напряжения) [17, 18]. Однако в современной кардиохирургической практике оценку успешности вмешательства проводят непосредственно сразу после установки протеза, и высокие значения показателя регургитации будут расценены в качестве неудачи операции коррекции дисфункции, в связи с чем необходимо использовать более «надежный» вариант – «-2 типоразмера».

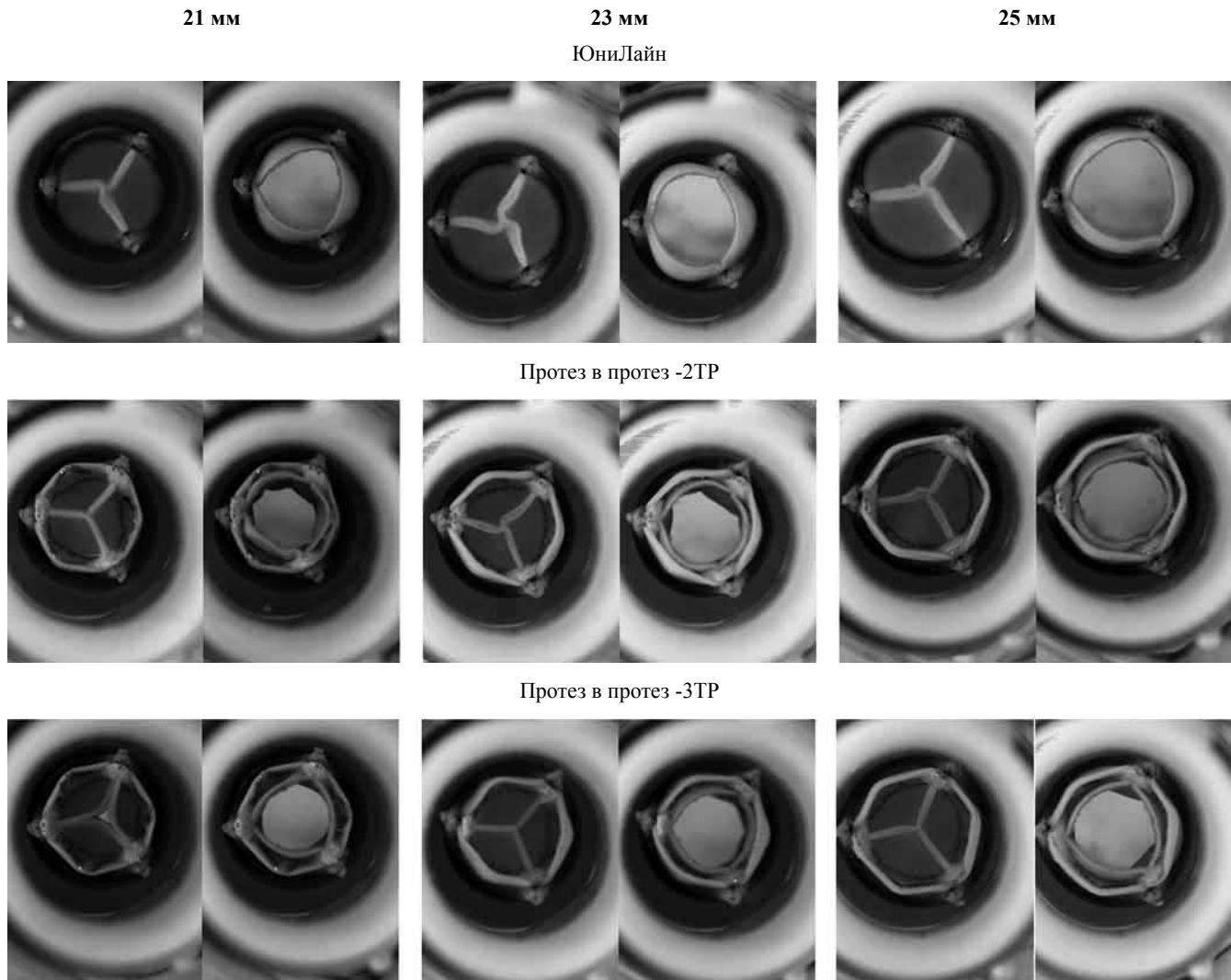


Рис. 4. Сравнение качественной работы створчатого аппарата до и после установки протеза для закрытого и открытого состояний. TP – типоразмер

Fig. 4. Comparison of the quality work of the leaflet device before and after the implantation of the prosthesis for closed and open conditions. TP – size

В целом полученные результаты как первичных биопротезов «ЮниЛайн» – в сравнении с каркасными клапанами, так и экспериментальных образцов – относительно транскатетерных аналогов согласуются с литературными данными исследований отечественных и зарубежных протезов. Так, гидродинамические характеристики протезов «ЮниЛайн» сопоставимы с таковыми для клапанов Carpentier-Edwards PERIMOUNT и Medtronic Hancock® аналогичных типоразмеров (21–25 мм) [19]: средний транспротезный градиент 5,8–6,2 и 11,9–18,1 мм рт. ст.; эффективная площадь открытия – 1,82–2,12 и 1,20–1,49 см² соответственно. Дополнительно полученные результаты согласуются и с клиническими гемодинамическими показателями схожей по принципу отечественной разработки «Медлаб-КТ» (ЗАО НПП «МедИнж»), предназначеннной, тем не менее, для транскатетерной

имплантации – средний транспротезный градиент 8,41 ± 4,21 мм рт. ст. [20].

Другой группой аналогичных изделий, с которыми потенциально необходимо сравнивать результаты данного эксперимента, являются транскатетерные протезы, используемые для имплантации «протез в протез» – в основном биопротезы Edwards Lifesciences SAPIEN и Medtronic CoreValve™ [21]. Показано, что транспротезный градиент по результатам функциональных исследований составляет 7,7–16,9 мм рт. ст., что несколько выше, чем средний транспротезный градиент при первичном транскатетерном протезировании 0–10 мм рт. ст. [20, 22, 23]. Тем не менее данные результаты считаются удовлетворительными с позиции клинической эффективности, выражющиеся в снижении функционального класса NYHA [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Конструкция разрабатываемого протеза показала свою состоятельность с точки зрения функциональных характеристик как в сравнении с исходным протезом «ЮниЛайн», так и с литературными данными. Однако исследование продемонстрировало необходимость тщательного подбора соответствующего типоразмера клапана для минимизации рисков безопасности и рисков значительного снижения гидродинамической эффективности с учетом методики имплантации «протез в протез».

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациентоориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения [Текст]; Секция по сердечно-сосудистой хирургии ученого совета Министерства здравоохранения Российской Федерации [и др.]. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002–2015. 225 с. Bokeriya LA, Gudkova RG. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2015. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Tekst]; Sektsiya po serdechno-sosudistoy khirurgii uchenogo soveta Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [i dr.]. M.: Izd-vo NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2002–2015. 225.
- Рогулина НВ, Одаренко ЮН, Кокорин СГ, Барбараши ЛС. Механические и биологические протезы в хирургии изолированного порока аортального клапана. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 3: 42–43. Rogulina NV, Odarenko YuN, Kokorin SG, Barbarash LS. Mekhanicheskie i biologicheskie protezy v khirurgii izolirovannogo poroka aortal'nogo klapana. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 3: 42–43.
- Одаренко ЮН, Кокорин СГ, Стасев АН, Рогулина НВ, Бураго АЮ, Барбараши ЛС. 25-летний опыт применения ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 3: 45–46. Odarenko YuN, Kokorin SG, Stasev AN, Rogulina NV, Burago AYu, Barbarash LS. 25-letniy opyt primeneniya ksenoaortal'nykh epoksiobrabotannykh bioprotezov v khirurgii mitral'nykh porokov. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 3: 45–46.
- Кудрявцева ЮА, Насонова МВ, Акентьевна ТН, Бураго АЮ, Журавлева ИЮ. Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 4: 22–27. Kudryavtseva YuA, Nasonova MV, Akent'eva TN, Burago AYu, Zhuravleva IYu. Rol' shovnogo materiala v kal'tsifikatsii kardiovaskulyarnykh bioprotezov. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2013; 4: 22–27.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (23): 2440–2492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000029.
- Клышиков КЮ, Овчаренко ЕА, Кудрявцева ЮА, Барбараши ЛС. Репротезирование клапанов сердца по методике «протез-в-протез». *Российский кардиологический журнал*. 2016; 11 (139): 73–80. Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS. Reprrotezirovanie klapanov serdtsa po metodike «protez-v-protez». *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 11 (139): 73–80. doi: 10.15829/1560-4071-2016-11-73-80.
- Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, Ursomanno P, Deanda A, Ribakove GH et al. Reoperative valve surgery in the elderly: predictors of risk and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90 (4): 1195–1200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.057.
- Maganti M, Rao V, Armstrong S, Feindel CM, Scully HE, David TE. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87 (2): 521–525. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.09.030.
- Имаев ТЭ, Комлев АЕ, Колегаев АС и др. Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан». *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 89–92. Imaev TE, Komlev AE, Kolegaev AS i dr. Sovremennoe sostoyanie problemy transkateternogo reprotoezirovaniya klapanov serdtsa po metodike «klapan-v-klapan». *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 89–92.
- Regeer M, Merkestein L, de Weger A, Kamperidis V, van der Kley F, van Rosendael P et al. Left bundle branch block after sutureless, transcatheter, and stented biological aortic valve replacement for aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2017; 12 (13): 1660–1666.
- Алекян БГ, Григорьян АМ, Страферов АВ, Карапетян НГ. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018. 5 (2): 93–240. Alekyan BG, Grigor'yan AM, Straferov AV, Karapetyan NG. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii – 2017 god. *Endovaskulyarnaya*

- khirurgiya.* 2018; 5 (2): 93–240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
12. Барбараши ЛС, Клышинников КЮ, Овчаренко ЕА, Стасев АН, Кокорин СГ. Патент на ПМ «Биологический протез для репротезирования клапанов сердца» № 156774. Опубл. 20.11.2015. Бюл. № 32: 11–13. *Barbarash LS, Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA, Stasev AN, Kokorin SG.* Patent na PM «Biologicheskiy protez dlya reprotozirovaniya klapanov serdtsa» № 156774. Opubl. 20.11.2015. Byul. № 32: 11–13.
13. Овчаренко ЕА, Клышинников КЮ, Саврасов ГВ, Глушкова ТВ, Барбараши ЛС. Исследование гидродинамической функции малоинвазивного биопротеза клапана аорты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5 (2): 39–45. *Ovcharenko EA, Klyshnikov KYu, Savrasov GV, Glushkova TV, Barbarash LS.* Issledovanie gidrodinamicheskoy funktsii maloinvazivnogo bioproteza klapana aorty. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2016; 5 (2): 39–45.
14. Jeewandara TM, Wise SG, Ng MKC. Biocompatibility of Coronary Stents. *Materials.* 2014; 7 (2): 769–786. doi: 10.3390/ma7020769.
15. Butany J, Collins MJ. Analysis of prosthetic cardiac devices: a guide for the practising pathologist. *J Clin Pathol.* 2005 Feb; 58 (2): 113–124. Review.
16. Soares SJ, Feaver KR, Zhang W, Kamensky D, Aggarwal A, Sacks MS. Biomechanical Behavior of Bioprosthetic Heart Valve Heterograft Tissues: Characterization, Simulation, and Performance. *Cardiovasc Eng Technol.* 2016; 7 (4): 309–351. doi: 10.1007/s13239-016-0276-8.
17. Avanzini A, Battini D. Structural analysis of a stented pericardial heart valve with leaflets mounted externally. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014 Oct; 228 (10): 985–995. doi: 10.1177/0954411914552309. Epub 2014 Sep 23. PubMed PMID: 25252695.
18. Martin C, Sun W. Simulation of long-term fatigue damage in bioprosthetic heart valves: effects of leaflet and stent elastic properties. *Biomech Model Mechanobiol.* 2014 Aug; 13 (4): 759–770. doi: 10.1007/s10237-013-0532-x.
19. Marquez S, Hon RT, Yoganathan AP. Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2001; 10 (6): 802–811.
20. Базылев ВВ, Воеводин АБ, Россейкин ЕВ. Двухлетний опыт использования отечественного транскатетерного протеза аортального клапана «МЕДЛАБ». *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».* 2017; 18 (S6): 131. *Bazylev VV, Voevodin AB, Rosseykin EV.* Dvukhletniy opyt ispol'zovaniya otechestvennogo transkateternogo proteza aortal'nogo klapana «MEDLAB». *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya».* 2017; 18 (S6): 131.
21. Bapat V. Technical pitfalls and tips for the valve-in-valve procedure. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6 (5): 541–552. doi: 10.21037/acs.2017.09.13.
22. Reul RM, Ramchandani MK, Reardon MJ. Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Procedure in Patients with Bioprosthetic Structural Valve Deterioration. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017; 13 (3): 132–141. doi: 10.14797/mdcj-13-3-132.
23. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA.* 2014 Jul; 312 (2): 162–170. doi: 10.1001/jama.2014.7246.

Статья поступила в редакцию 22.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 22.11.2019

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-125-131

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ

*С.В. Щекатуров¹, И.В. Семенякин², А.К. Зокоев¹, Т.Б. Махмудов¹,
Р.Р. Погосян¹*

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

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

Аллотрансплантация почки в настоящее время во всем мире является предпочтительным методом заместительной терапии у пациентов с терминальной стадией поражения почечной функции. Классические хирургические принципы сосудистой реконструкции и создания мочевого оттока при пересадке почки полностью изучены и стандартизированы. Несмотря на это, эволюция хирургической техники все же является непрерывным процессом. Целью данного клинического сообщения является акцентирование внимания хирургов-трансплантомологов и специалистов, занятых в лечении реципиентов почек, на отражающем современные тенденции развития хирургии виде робот-ассистированной трансплантации почки (РАТП), как на щадящем методе оперативного лечения пациентов с терминальной стадией поражения почек. Результаты первого опыта в виде хорошей первичной функции трансплантата почки демонстрируют возможность использования РАТП как варианта хирургического вмешательства. Накопление же достаточного пула проведенных операций в значительной степени улучшит результаты использования такого метода лечения.

Ключевые слова: *робототехника, минимально-инвазивная хирургия, роботизированная хирургия, почка, хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия поражения почек, трансплантация почки, робот-ассистированная трансплантация почки.*

ROBOT-ASSISTED KIDNEY TRANSPLANTATION. FIRST EXPERIENCE

*S.V. Shchekaturov¹, I.V. Semeniakin², A.K. Zokoev¹, T.B. Makhmudov¹,
R.R. Poghosyan¹*

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Kidney transplantation is the preferred renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease. Traditional surgical approaches consisting of vascular and urinary outflow reconstruction during kidney transplant have been sufficiently studied and standardized. However, surgical techniques are still evolving. The objective of this clinical report is to focus the attention of kidney transplant surgeons and specialists on the currently trending robot-assisted kidney transplantation (RAKT) as a minimally invasive procedure for surgical treatment of patients with end-stage renal disease. In our first experience, good primary graft function was achieved. This shows that RAKT is a surgical option. With considerable number of surgeries and experience, RAKT outcomes would be improved significantly.

Keywords: *robotics, minimally invasive surgery, robotic surgery, kidney, chronic kidney disease, end-stage renal disease, kidney transplantation, robot-assisted kidney transplantation.*

Для корреспонденции: Щекатуров Станислав Вячеславович. Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2. Тел. (977) 339-97-01, факс (499) 766-46-85. E-mail: stas.shchekaturov@gmail.com

Corresponding author: Stanislav Shchekaturov. Address: 2, Aprikosovsky Pereulok, Moscow, 119991, Russian Federation. Tel. (977) 339-97-01, fax (499) 766-46-85. E-mail: stas.shchekaturov@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что открытая хирургия является методом выбора при трансплантации почки у взрослых реципиентов, малоинвазивные хирургические методики продолжают завоевывать свою нишу. Так, лапароскопическая и роботассистированная нефрэктомии у живого родственного донора в значительной степени заменили обычную хирургию, начиная с конца 1990-х гг. [1]. Они зарекомендовали себя в качестве стандартного подхода, при котором обеспечивается одинаковая функция трансплантата, одинаковая частота отторжения, одинаковые урологические осложнения, равная выживаемость пациента и трансплантата, снижается количество эпизодов анальгезии для купирования послеоперационной боли, достигается хороший косметический результат, короткое время нахождения в стационаре [2–4].

Впервые РАТП выполнил András Hoznek [5]. В настоящее время в мире описано более 500 подобных операций [6], в России опыт выполнения РАТП минимален [7–9]. РАТП обладает следующими преимуществами: лучшая визуализация, удобство манипулирования инструментами, прецизионная точность, минимальные хирургические и инфекционные послеоперационные осложнения, особенно у пациентов с ожирением [10, 11], однако может иметь более длительное время операции и тепловой ишемии [12, 13], что в итоге может влиять на усугубление реперфузионной травмы и восстановление функции трансплантата [14].

В период с января по апрель 2020 года в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского выполнено 4 РАТП: от умершего донора – 3, от родственного – 1.

В данной статье мы представляем технику проведения операции и описание одного из клинических примеров.

Использованная методика является на сегодняшний день достаточно стандартной при проведении подобных вмешательств. Полученный же результат впервые выполненных роботических операций со-

поставим с таковыми при открытой хирургии и требует дальнейшего наблюдения.

Пациент, мужчина 50 лет с терминальной стадией поражения почек в исходе гломерулонефрита. Заболевание выявлено во время обследования по поводу двусторонней пневмонии в феврале 2017 года. Постепенное ухудшение почечной функции привело к развитию терминальной стадии, и 17.08.2017 была начата плановая почечная заместительная терапия через артериовенозную fistулу, а 17.12.2019 выполнена роботическая аллотрансплантация почки от умершего человека. Донор – женщина 50 лет, причина смерти – ОНМК по геморрагическому типу. Селекционный блок представлен в табл. 1.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Пациент был фиксирован в положении Тренделенбурга с углом наклона головного конца в 20–30° и разворотом стола с наклоном влево также на 20–30°. Станиция с манипуляторами «patient cart» («da Vinci System», Intuitive Surgical, USA) располагалась справа от операционного стола у ног пациента. В качестве основы было выбрано наиболее подходящее расположение точек для портов, подобно тому, как они устанавливаются для выполнения радикальной простатэктомии. При этом имелись все же некоторые отличия, в том числе от методики, разработанной в ходе исследования IDEAL (Innovation, Development, Exploration, Assessment, Long-term study) [15], и схожесть с методикой, описанной Ugo Boggi et al. [16]. Так, порт для камеры (12 мм) был установлен несколько выше и левее пупка. Рабочие порты (8 мм) располагались по дуге, отклоненной влево, на расстоянии 8 см друг от друга. Ассистентский порт был установлен в левой подвздошной области. Через 7-см разрез по Пфаненштилю был введен ассистентский порт в виде ретрактора с ирисовой диафрагмой (Seal Cap Assembly «Dextrus», Ethicon, USA) (рис. 1).

Интраоперационно: первым этапом были выделены подвздошные сосуды (наружная подвздошная вена и наружная подвздошная артерия) справа. Да-

Таблица 1

Селекционный блок донора и реципиента: группа крови, HLA-генотип, несовместимость по HLA, перекрестная проба на совместимость (cross-match)

Donor and recipient selection: blood group, HLA genotype, HLA incompatibility, cross-compatibility test (crossmatch testing)

Селекционный блок	Реципиент	Донор
Пол	Мужчина	Женщина
Возраст	50 лет	50 лет
Группа крови	0(I) Rh(+)	0(I) Rh(–)
HLA-фенотип	A 2,10 B 15,15 Dr 6,6	A 2,19 B 15,16 Dr 4, 2
Несовместимость		A 19 B 16 Dr 4,2 (MM4)
Реакция «cross-match»		Отрицательно

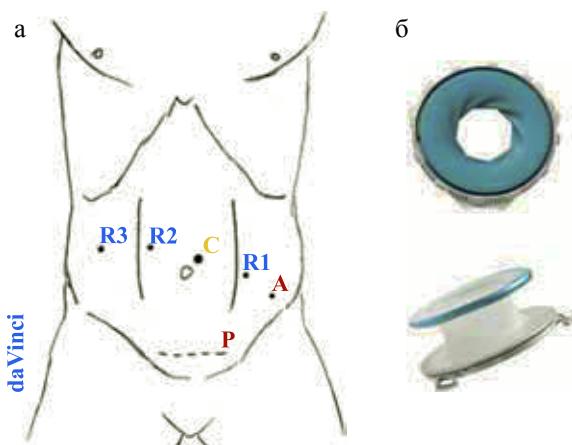


Рис. 1. Роботическая трансплантация почки: а – схема расположения портов; б – ретрактор Seal Cap «Dextrus». С – 12-мм порт для камеры; Р1, Р2, Р3 – 8-мм порты для манипуляторов системы «da Vinci System», соответствующей нумерации; А – 10-мм ассистентский порт; Р – надлобковый разрез для ретрактора с герметизирующей крышкой; da Vinci – расположение станции с манипуляторами

Fig. 1. Robotic kidney transplantation: a – illustration of port placement; б – retractor with sealing cap (Seal Cap «Dextrus»). С – 12-mm camera port; R1, R2, R3 – 8-mm robotic ports, corresponding original numbering of da Vinci manipulators; А – 10-mm assistant port; Р – suprapubic incision for retractor with sealing cap, da Vinci – patient cart placement

лее через ассистентский ручной порт в брюшную полость на ледяную подушку в салфетке была уложена донорская почка (рис. 2).

Трансплантат (левая почка), имеющий 1 артерию и 1 вену, помещен в правую подвздошную ямку без краиально-каудальной инверсии. Сформированы анастомозы: вена трансплантата «конец в бок» наружной подвздошной вены с использованием Пролена 5/0, артерия трансплантата «конец в бок» наружной подвздошной артерии также Проленом 5/0 (рис. 3).

После пуска кровотока трансплантат равномерно заполнился кровью, окрасился в розовый цвет, тургор удовлетворительный. Сформирован экстравезикальный анастомоз мочеточника с мочевым пузырем на JJ-стенте по Личу–Грегуару с использованием ПДС 5/0. Последним этапом выполнена экстраперитонезация трансплантата. При контролльном эндо-ультразвуковом (УЗИ) исследовании с цветным доплеровским картированием (ЦДК) при помощи датчика *robotic drop-in ultrasound transducer* (BK medical, Denmark) кровоток в трансплантате распределен равномерно (рис. 4).

Консольное время составило 140 мин, длительность формирования сосудистых анастомозов – 45 мин, кровопотеря – 20 мл.

Индукционная терапия базиликсимабом. Назначенная иммуносупрессивная терапия: таクロлимусом

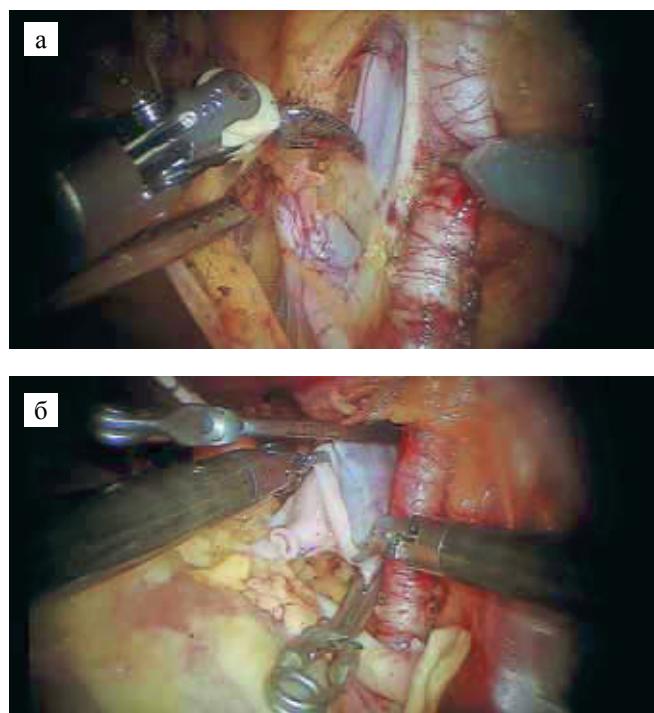


Рис. 2. Начальный этап операции (выделение и подготовка к будущим анастомозам подвздошных сосудов): а – скелетированы наружные подвздошные сосуды (артерия и вена); б – пережата наружная подвздошная вена зажимами типа «Бульдог», выполнена примерка размера венотомии

Fig. 2. The initial stage of the operation (preparation for future iliac vessels anastomoses): a – skeletonized iliac vessel bed (artery and vein); б – external iliac vein clamped with a robotic bulldog clamp, try-on before venotomy

с 1-х суток, преднизолоном с 1-х суток, миофенолатом мофетилом с 3-х суток. В течение первых суток выделилось 5400 мл мочи. Креатинин в первые сутки: 629 мкмоль/л (7,1 мг%), скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EPDI) 8,15 мл/мин/1,73 м². Субоптимизация креатинина (<3 мг%) на 5-е сутки. Выписан на 14-е сутки с креатинином 109 мкмоль/л (1,2 мг%), СКФ-EPDI 67,6 мл/мин/1,73 м². При УЗИ: толщина трансплантата 6,2 см, толщина коркового слоя от 0,68 до 0,8 см, синус 3,1 см. Пирамидки не изменены. Полость лоханки 1,4 см. Паренхима не изменена. Корковый слой не изменен. Скопление жидкости вокруг почки не определялось. При цветном доплеровском картировании показатели кровотока удовлетворительные – табл. 2.

При обследовании через 2,5 мес. после операции функция трансплантата удовлетворительная: креатинин 111,7 мкмоль/л (1,3 мг%), СКФ-EPDI 66,35 мл/мин/1,73 м². Пациент продолжает получать трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию в виде таクロлимуса, миофенолата мофетила и преднизолона. По данным УЗИ (рис. 5): толщина трансплантата 6,2 см, толщина корко-

вого слоя 0,7 см, синус 2,9 см. Пирамидки не изменены. Умеренное расширение лоханки. Паренхима не изменена. Корковый слой не изменен. Скопление

жидкости вокруг почки не определялось. Показатели кровотока при цветном доплеровском картировании представлены в табл. 3.

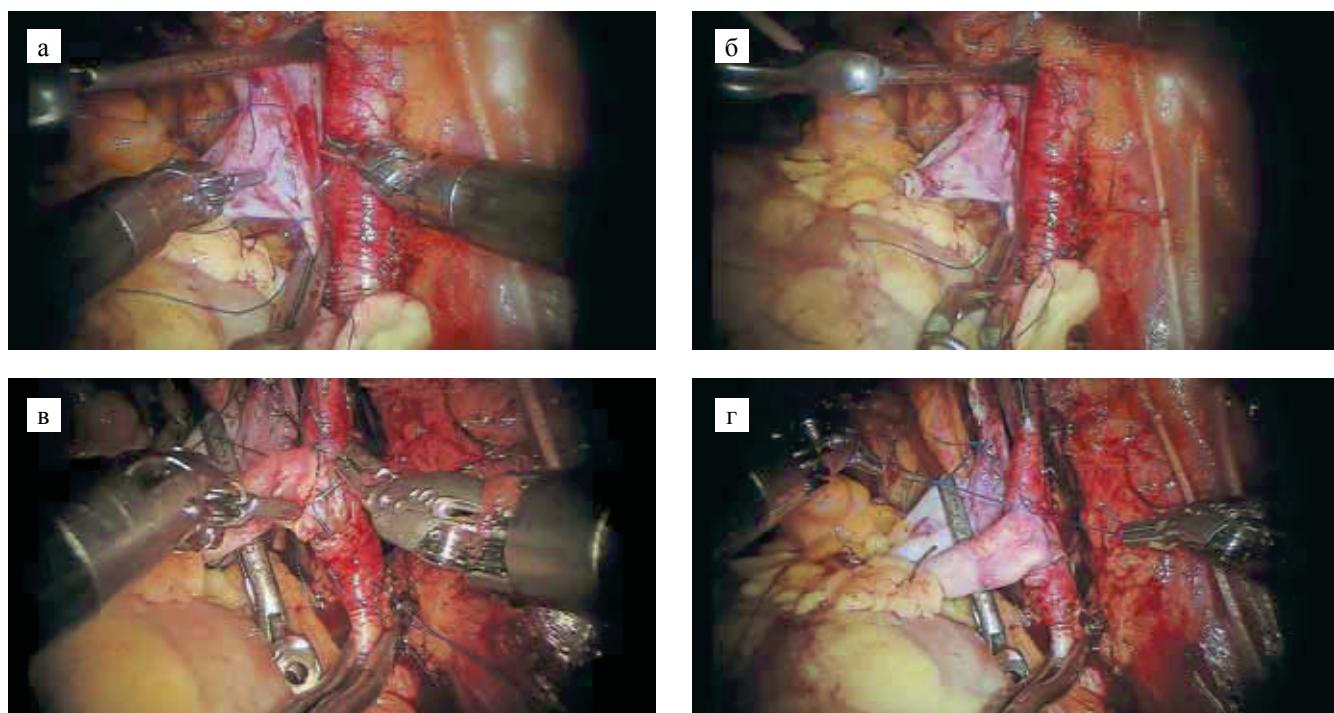


Рис. 3. Этап формирования сосудистых анастомозов: а, б – венозный анастомоз «конец в бок» (наружная подвздошная вена пережата зажимами типа «Бульдог»): вена трансплантата – наружная подвздошная вена; в, г – артериальный анастомоз «конец в бок» (наружная подвздошная артерия пережата зажимами типа «Бульдог»): артерия трансплантата – наружная подвздошная артерия

Fig. 3. Stage of vascular anastomoses: a, б – end-to-side venous anastomosis (the external iliac vein clamped with a robotic bulldog clamp): the graft vein – the external iliac vein; в, г – arterial anastomosis end to side (the external iliac artery clamped with a robotic bulldog clamp): the graft artery – the external iliac artery

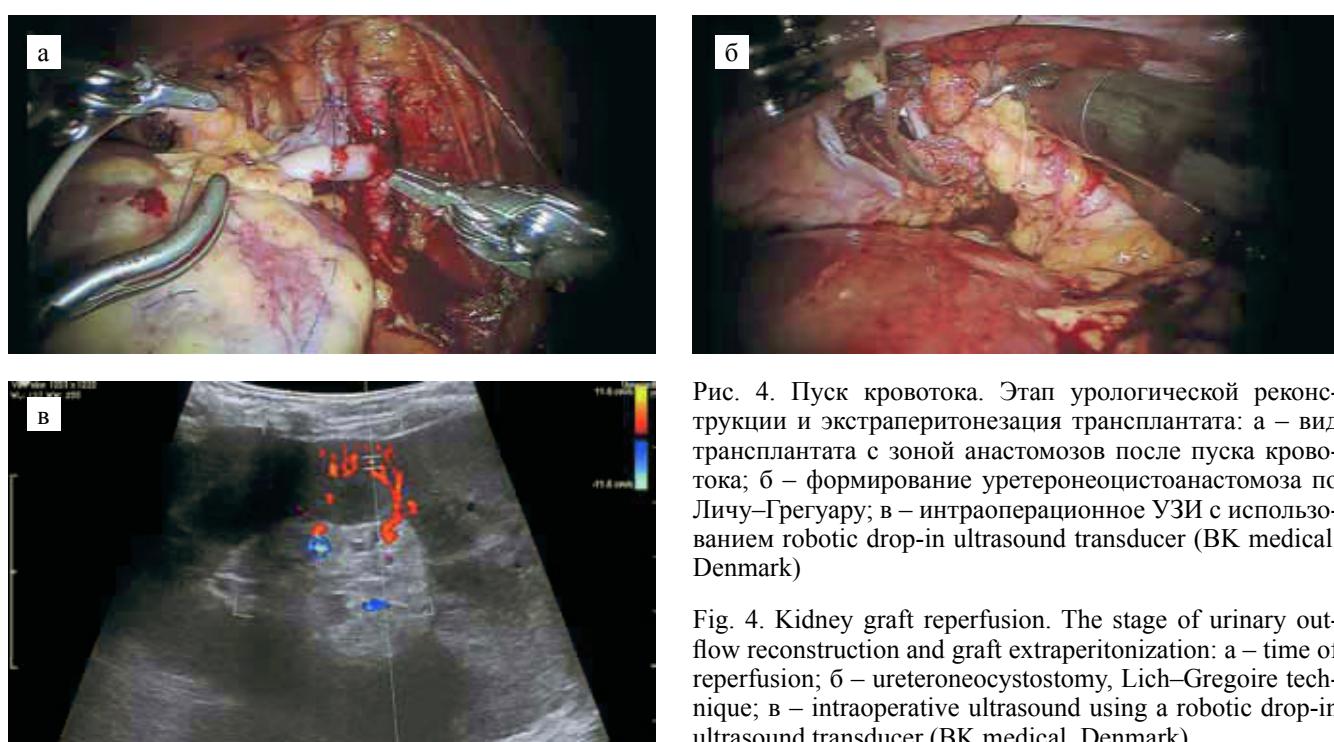


Рис. 4. Пуск кровотока. Этап урологической реконструкции и экстраперитонезация трансплантата: а – вид трансплантата с зоной анастомозов после пуска кровотока; б – формирование уретеронеоцистоанастомоза по Личу–Грегуару; в – интраоперационное УЗИ с использованием robotic drop-in ultrasound transducer (BK medical, Denmark)

Fig. 4. Kidney graft reperfusion. The stage of urinary outflow reconstruction and graft extraperitonealization: а – time of reperfusion; б – ureteroneocystostomy, Lich–Gregoire technique; в – intraoperative ultrasound using a robotic drop-in ultrasound transducer (BK medical, Denmark)

По данным компьютерной томографии отмечается низкое расположение трансплантата в пояснице таза, равномерное распределение контрастного препарата в артериальную фазу. Выполненная

ретроградная цистография не вывела признаков пузирно-мочеточникового рефлюкса (рис. 6).

Все операции были выполнены по аналогичной методике. В одном из случаев отмечен тромбоз ве-

Таблица 2

**Параметры кровотока в трансплантате
после операции (14-е сутки)**

**Doppler indices in the graft after surgery
(14 days)**

	Vs, м/с	Vd, м/с	Ri
Почекная артерия	0,72	0,13	0,82
Междолевая артерия	0,27	0,06	0,78
Дуговая артерия	0,21	0,04	0,81

Таблица 3

**Параметры кровотока в трансплантате
после операции (2,5 месяца)**

**Doppler indices in the graft after surgery
(2.5 month)**

	Vs, м/с	Vd, м/с	Ri
Почекная артерия	0,76	0,16	0,79
Междолевая артерия	0,4	0,1	0,75
Дуговая артерия	0,14	0,03	0,8

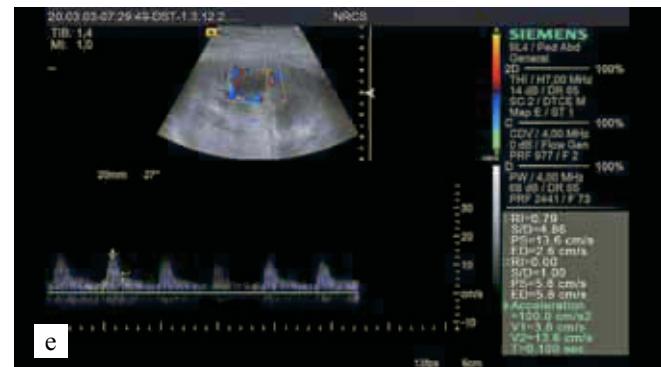
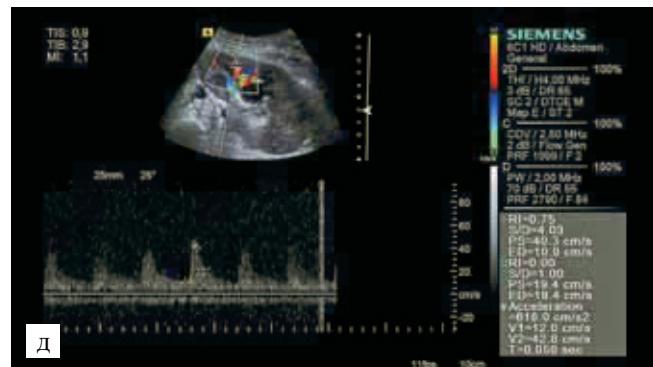
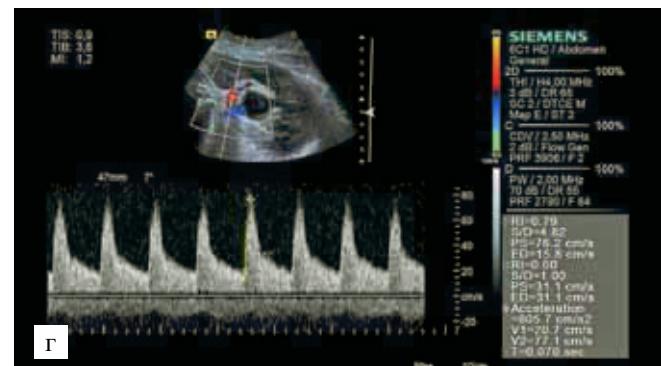
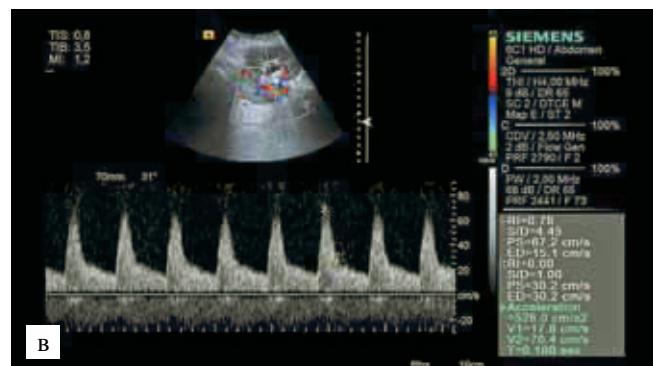


Рис. 5. Ультразвуковое исследование. Доплерография сосудов почечного трансплантата через 2,5 месяца после трансплантации: а – кора; б – картина в режиме энергетического доплера; в, г – почечная артерия; д – междолевая артерия; е – дуговая артерия

Fig. 5. Ultrasonography, vascular Doppler of the renal transplant 2.5 months after transplantation: а – renal cortex; б – a picture in the power doppler mode; в, г – renal artery; д – interlobar artery; е – arc artery

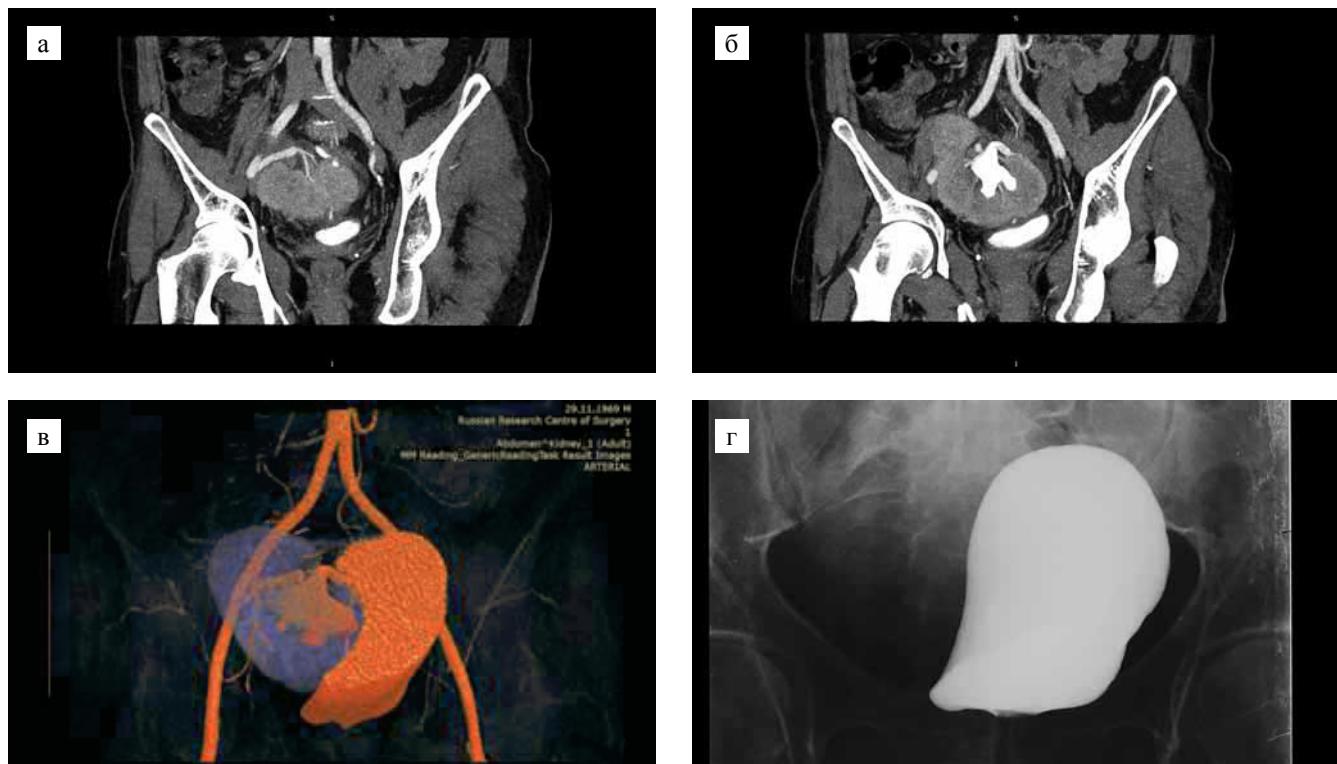


Рис. 6. Рентгенодиагностическое обследование: а, б – сканы компьютерной томографии с артериальной и урофазой; в – 3d-реконструкция; г – ретроградная цистограмма

Fig. 6. X-ray diagnostic examination: a, b – computed tomography scans of arterial and uro phase; в – 3d-reconstruction; г – retrograde cystography

нозного анастомоза после пуска кровотока, по поводу чего выполнена венотомия и тромбэктомия без конверсии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие одновременно с ростом интереса к минимально-инвазивной хирургии с использованием роботических систем увеличивается и эффективность ее использования. Не остается в стороне и трансплантация органов. Так, наряду с вошедшей в повседневную практику лапароскопической донорской нефрэктомией набирает популярность РАТП. Выполнение подобного оперативного вмешательства как с технической, так и с логистической точки зрения возможно и от умерших, и от живых доноров, как при стандартной ситуации, так и при наличии различных аномалий донорского органа [17]. При этом некоторые исследования отмечают, что у хирургов с большой практикой в роботической хирургии кривая обучения для РАТП минимальна или вообще отсутствует вне зависимости от их предыдущего опыта в открытой трансплантации в отличие от опытных коллег-хирургов, владеющих методами традиционной трансплантации [18]. Для традиционного же хирурга, как и во многих других роботизированных процедурах, кривая обучения

может быть существенным ограничением для широкомасштабного освоения сложной техники. Однако несмотря на то что в настоящее время, согласно данным современной литературы, обобщенные результаты открытой и роботической трансплантации могут быть сопоставимы, данная проблема требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение сопоставимо с ранним опытом внедрения РАТП в других трансплантационных центрах [19]. Отсутствие послеоперационных осложнений, минимальное использование анальгетиков, ранняя активизация, выписка пациента, и прежде всего удовлетворительная функция трансплантата, являются хорошим результатом первого опыта применения такой высокотехнологичной операции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Martin GL, Guise AI, Bernie JE, Bargman V, Goggins W, Sundaram CP. Laparoscopic Donor Nephrectomy: Effects of Learning Curve on Surgical Outcomes.

- Transplant Proc.* 2007 Jan-Feb; 39 (1): 27–29. PMID: 17275468. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.006.
2. Ahmed A Shokeir. Open Versus Laparoscopic Live Donor Nephrectomy: A Focus on the Safety of Donors and the Need for a Donor Registry. *J Urol.* 2007 Nov; 178 (5): 1860–1866. PMID: 17868736. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.008.
 3. Horgan S, Galvani C, Gorodner MV, Jacobsen GR, Mosser F, Manzelli A et al. Effect of Robotic Assistance on the «Learning Curve» for Laparoscopic Hand-Assisted Donor Nephrectomy. *Surg Endosc.* 2007 Sep; 21 (9): 1512–1517. PMID: 17287916. doi: 10.1007/s00464-006-9140-5.
 4. Janki S, Klop KWJ, Hagen SM, Terkivatan T, Betjes MGH, Tran TCK et al. Robotic surgery rapidly and successfully implemented in a high volume laparoscopic center on living kidney donation. *Int J Med Robot.* 2017 Jun; 13 (2). PMID: 26987773. doi: 10.1002/rcs.1743.
 5. Hoznek A, Zaki SK, Samadi DB, Salomon L, Lobontiu A, Lang P et al. Robotic assisted kidney transplantation: an initial experience. *J Urol.* 2002 Apr; 167 (4): 1604–1606. PMID: 11912372.
 6. Stiegler P, Schemmera P. Robot-Assisted Transplant Surgery – Vision or Reality? A Comprehensive Review. *Visc Med.* 2018 Feb; 34 (1): 24–30. PMID: 29594166. doi: 10.1159/000485686.
 7. Медведев ВЛ, Волков СН, Палагута ГА, Чернов КЕ. Первый опыт аллотрансплантации трупной почки с использованием роботизированной системы «Da Vinci». *Дайджест урологии.* 2016; 2: 2–6. Medvedev VL, Volkov SN, Palaguta GA, Chernov KE. Pervyy opyt allotransplantatsii trupnoy pochki s ispol'zovaniem robotizirovannoy sistemy «Da Vinci». *Daydzhest urologii.* 2016; 2: 2–6.
 8. Медведев ВЛ, Волков СН, Палагута ГА, Чернов КЕ. Аллотрансплантация трупной почки с использованием роботизированной системы «Da Vinci» с трансвагинальным заведением трансплантата (Первоначальный отечественный опыт). *XVI Конгресс Российского общества урологов.* 2016; 296–297. Medvedev VL, Volkov SN, Palaguta GA, Chernov KE. Allotransplantacija trupnoj pochki s ispol'zovaniem robotizirovannoj sistemy «Da Vinci» s transvaginal'nym zavedeniem transplantata (Pervonachal'nyj otechestvennyj opyt). *XVI Kongress Rossijskogo obshhestva urologov.* 2016; 296–297.
 9. Медведев ВЛ, Волков СН, Палагута ГА, Чернов КЕ. Аллотрансплантации трупной почки с использованием роботизированной системы «Da Vinci». *Вестник Башкирского государственного университета.* 2019; 5: 173–176. Medvedev VL, Volkov SN, Palaguta GA, Chernov KE. Allotransplantacii trupnoj pochki s ispol'zovaniem robotizirovannoj sistemy «Da Vinci». *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2019; 5: 173–176.
 10. Tzvetanov I, Bejarano-Pineda L, Giulianotti PC, Jeon H, Garcia-Roca R, Bianco F et al. State of the art of robotic surgery in organ transplantation. *World J Surg.* 2013; 37: 2791–2799. PMID: 24101021. doi: 10.1007/s00268-013-2244-x.
 11. Giulianotti P, Gorodner V, Sbrana F, Tzvetanov I, Jeon H, Bianco F et al. Robotic transabdominal kidney transplantation in a morbidly obese patient. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1478–1482. PMID: 20486912. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03116.x.
 12. Oberholzer J, Giulianotti P, Danielson KK, Spaggiari M, Bejarano-Pineda L, Bianco F et al. Minimally invasive robotic kidney transplantation for obese patients previously denied access to transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 721–728. PMID: 23437881. doi: 10.1111/ajt.12078.
 13. Territo A, Mottrie A, Abaza R, Rogers C, Menon M, Bhandari M et al. Robotic kidney transplantation: current status and future perspectives. *Minerva Urol Nefrol.* 2017; 69: 5–13. PMID: 28009142. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02856-3.
 14. Weissenbacher A, Oberhuber R, Cardini B, Weiss S, Ulmer H, Bosmuller C et al. The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015; 28: 535–543. PMID: 25557890. doi: 10.1111/tri.12516.
 15. Sood A et al. Ontogeny of a surgical technique: Robotic kidney transplantation with regional hypothermia. *International Journal of Surgery.* 2016; 25: 158–161. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.12.061.
 16. Boggi U, Vistoli F, Signori S, D'Imporzano S, Amorese G, Consani G et al. Robotic renal transplantation: first European case. *Transplant International.* 2011; 24: 213–218. PMID: 21091963. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01191.x.
 17. Siena G, Campi R, Decaestecker K, Tuğcu V, Sahin S, Alcaraz A et al. Robot-assisted Kidney Transplantation with Regional Hypothermia Using Grafts with Multiple Vessels After Extracorporeal Vascular Reconstruction: Results from the European Association of Urology Robotic Urology Section Working Group. *Eur Urol Focus.* 2018 Mar; 4 (2): 175–184. PMID: 30049659. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.022.
 18. Sood A, Ghani KR, Ahlawat R, Modi P, Abaza R, Jeong W et al. Application of the statistical process control method for prospective patient safety monitoring during the learning phase: robotic kidney transplantation with regional hypothermia (IDEAL phase 2a-b). *Eur Urol.* 2014 Aug; 66 (2): 371–378. PMID: 24631408. doi: 10.1016/j.euro.2014.02.055.
 19. Breda A, Territo A, Gausa L, Tuğcu V, Alcaraz A, Musquera M et al. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience. *Eur Urol.* 2018 Feb; 73 (2): 273–281. PMID: 28916408. doi: 10.1016/j.euro.2017.08.028.

Статья поступила в редакцию 21.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 21.04.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-132-138

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЛЕМЕНТ-БЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С АНТИТЕЛАМИ К ФАКТОРУ Н: УСПЕШНОЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВА ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.И. Прокопенко¹, С.А. Пасов¹, А.В. Ватазин¹, А.Я. Цалман¹, Т.Е. Панкратенко^{1, 2},
Г.А. Генералова²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное комплемент-опосредованное заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), нередко рецидивирующее после трансплантации почки (ТП). Ранее ТП считалась противопоказанной и у детей, и у взрослых пациентов с аГУС из-за высокой (до 50% и выше) частоты ранних потерь трансплантатов, связанных с рецидивами ТМА после трансплантации. Введение в клиническую практику специфической комплемент-блокирующей терапии улучшило исходы у пациентов с аГУС и позволило существенно снизить риск посттрансплантационных рецидивов основного заболевания. В статье приводится описание клинического наблюдения 20-летней пациентки с аГУС, ассоциированным с антителами к основному регулятору активности комплемента – фактору Н, которой была выполнена ТП с профилактическим использованием экулизумаба. В послеоперационном периоде у больной развился некроз мочеточника трансплантированной почки, потребовавший выполнения реконструктивной операции, а затем пиелонефрит трансплантата. Несмотря на послеоперационные осложнения, которые с высокой вероятностью были способны вызвать неконтролируемую активацию комплемента, рецидива ТМА удалось избежать благодаря своевременному их лечению и профилактическому применению комплемент-блокирующей терапии.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб, трансплантация почки, комплемент-активирующие состояния.

Для корреспонденции: Прокопенко Елена Ивановна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Elena Prokopenko. Address: 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel. (495) 684-57-91. E-mail: renalnephron@gmail.com

KIDNEY TRANSPLANTATION USING COMPLEMENT INHIBITOR IN A PATIENT SUFFERING FROM ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH FACTOR H ANTIBODIES: SUCCESSFUL PREVENTION OF RECURRENCE OF THE UNDERLYING DISEASE

E.I. Prokopenko¹, S.A. Pasov¹, A.V. Vatazin¹, A.Ya. Tsalman¹, T.E. Pankratenko^{1, 2},
G.A. Generalova²

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

² St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an extremely rare complement-mediated disease that belongs to the group of thrombotic microangiopathies (TMA). It often reoccurs after kidney transplantation (KT). Previously, KT was considered contraindicated in both children and adults with aHUS due to high (up to 50% and above) incidence of early graft loss associated with post-transplant recurrent TMA. Introduction of specific complement inhibitor therapy into clinical practice has improved outcomes in patients with aHUS and has significantly reduced the risk of post-transplant recurrence of underlying disease. We describe the clinical observation of a 20-year-old female patient with aHUS associated with antibodies to factor H, a major regulator of complement activation. The patient underwent KT and eculizumab was used for prophylactic purposes. In the postoperative period, the patient developed ureteral necrosis that required reconstructive surgery, followed by graft pyelonephritis. Despite post-operative complications, which were highly likely to trigger uncontrolled complement activation, TMA recurrence was avoided due to early treatment of the complications and prophylactic use of complement inhibitor therapy.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab, kidney transplantation, complement-activating conditions.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), нередко рецидивирующее, в том числе после трансплантации почки (ТП) [1–3]. Развитие аГУС обусловлено чрезмерной активацией альтернативного пути комплемента на поверхности клеток в микроциркуляторном русле, связанной с генетическими факторами (мутациями генов, кодирующих белки-регуляторы комплемента) или с появлением антител к важнейшему регулятору активности комплемента – фактору H [4, 5]. Клинически заболевание проявляется тромбозитопенией, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемией и поражением органов мишени, прежде всего почек, и имеет неблагоприятный прогноз. Пациенты с аГУС, вызванным мутациями генов фактора H (*CFH*), фактора I (*CFI*), фактора В (*CFB*), С3-компоненты комплемента или тромбомодулина (*THBD*), при несвоевременной диагностике и/или отсутствии специфического лечения более чем в 50% случаев достигают пятой стадии хронической болезни почек (ХБП) или погибают в первые 3–5 лет от дебюта заболевания [6].

До недавнего времени основным лечением аГУС была плазмотерапия в режиме плазмообмена и/или инфузий свежезамороженной плазмы, при антителенном аГУС – в сочетании с иммуносупрессией, однако

эффективность данного вида терапии была недостаточной. Новый этап в лечении аГУС открыло появление специфического комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, представляющего собой моноклональные антитела против С5-компонента комплемента. Применение экулизумаба способствовало улучшению исходов у пациентов с аГУС, в том числе с аГУС, ассоциированным с антителами к фактору H [7–9].

Несмотря на достижения последних лет в лечении аГУС, у части пациентов с этим заболеванием развивается ХБП 5-й стадии, что требует проведения заместительной почечной терапии. Ранее, до появления комплемент-блокирующей терапии и введения в клиническую практику принципов посттрансплантационной профилактики, ТП считалась противопоказанной и у детей, и у взрослых пациентов с аГУС из-за высокой частоты (до 50% и выше) ранних потерь трансплантатов, связанных с рецидивами ТМА после трансплантации [10, 11]. Развитию рецидива аГУС способствует целый ряд факторов перитрансплантационного периода, способствующих активации комплемента и повреждению эндотелия: ишемически-реперфузионное повреждение, гуморальное отторжение трансплантата, токсичность ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов в случае превышения терапевтических концентраций

в крови, инфекционные осложнения, в том числе активная цитомегаловирусная инфекция [12]. Хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства также могут служить триггерами рецидива аГУС после ТП. Тем не менее основным фактором, определяющим развитие рецидива ТМА после трансплантации, считается генетический профиль системы комплемента, и именно поэтому он используется для стратификации риска рецидивов [10].

Риск рецидива аГУС после ТП расценивается как высокий при наличии предшествующего раннего рецидива у пациента или его родственников, мутаций генов *C3* и *CFB*, выявлении патогенных мутаций других генов, вовлеченных в развитие аГУС; средний – при изолированной мутации *CFI*, низком уровне антител к фактору Н, отсутствии идентифицированных мутаций или при выявлении мутации с неизвестным эффектом; низкий – при изолированной мутации *MCP* или длительном периоде негативных анти-СFH антител [13]. По современным представлениям, пациентам с аГУС, имеющим высокий и средний риск рецидива, при выполнении ТП должна проводиться профилактика экулизумабом, которая уже показала высокую эффективность в предотвращении посттрансплантационной ТМА, в том числе при повторных операциях [2, 13–15]. У реципиентов, не получавших профилактической комплемент-блокирующей терапии, экулизумаб может быть успешно использован в качестве «терапии спасения» при уже развившемся посттрансплантационном рецидиве аГУС [16]. Очень сложным и еще не решенным является вопрос о возможности и сроках отмены экулизумаба после ТП, поскольку время возникновения и тяжесть рецидива после прекращения блокирования комплемента у больных аГУС непредсказуемы, а для принятия решения об отмене препарата требуется более точная стратификация риска и эффективные стратегии мониторинга, которые пока не разработаны [17]. Пациенты с высоким риском рецидива, особенно потерявшие первый ренальный трансплантат из-за рецидива аГУС, не являются кандидатами на отмену комплемент-блокирующего лечения. Представляем собственное клиническое наблюдение ТП у пациентки с антителным аГУС.

Пациентка Л. 1997 г. рождения, заболела в июне 2003 г. (в возрасте 5,5 года), когда после перенесенной ангины развилась анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек (ОПП). В июле 2003 г. девочка была госпитализирована в тяжелом состоянии в реанимационное отделение Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира (г. Москва). Диагностирован аГУС, проводилась интенсивная терапия, повторные сеансы гемодиализации и плазмафереза. На фоне лечения была

достигнута неполная клинико-лабораторная ремиссия, уровень креатинина сыворотки снизился до 170–180 мкмоль/л. Через 1,5 мес., в сентябре 2003 г., развился повторный эпизод ТМА, потребовавший проведения плазмотерапии (плазмаферез и инфузии свежезамороженной плазмы).

На протяжении последующих 10 лет девочка наблюдалась у нефролога с СКФ 44–48 мл/мин/1,73 м², при этом постоянно регистрировалась анемия с уровнем гемоглобина 90–100 г/л и тромбоцитопения (количество тромбоцитов 100–180 × 10⁹/л). Постепенно сформировалась стойкая артериальная гипертензия, уровень АД повышался до 160/85 мм рт. ст. С целью коррекции АД и нефропротекции пациентка длительно получала ингибиторы АПФ. Уровень СКФ в течение этого времени оставался стабильным, однако в 2013–2015 гг. началось относительно быстрое снижение клиренса креатинина – с 45 до 25 мл/мин/1,73 м² за 2 года.

В мае 2015 г., через 12 лет после дебюта заболевания, пациентка была повторно госпитализирована в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира. Для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпурой исследована активность металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови, которая составила 78% от уровня активности данного фермента в контрольной плазме. Гемолитическая активность комплемента оказалась повышенной – CH50 – 1:256. Поскольку появилась возможность проведения в России данного исследования, у больной впервые был определен уровень антител к фактору Н, составивший 1041% от соответствующего показателя в контрольной сыворотке, полученной при смешивании образцов сыворотки здоровых доноров. Исследование было проведено повторно через 3,5 мес.: уровень антител к фактору Н соответствовал 1975%. Таким образом, подтвержден антителный характер аГУС.

В сентябре 2015 г. была проведена нефробиопсия. Выявлены выраженные склеротические изменения клубочков и канальцев на фоне дисплазии почек и специфические изменения артерий – гипертрофия мышечного слоя артериол, мукоидное набухание и склероз интимы. Заключение по морфологическому исследованию почечной ткани: фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз, вероятнее всего, вторичный. Кистозная дисплазия почек. Комментарий: изменения сосудов малого калибра не противоречат диагнозу аГУС (рис. 1, 2).

С учетом достаточно быстрого снижения почечной функции, наличия признаков микроангиопатической гемолитической анемии принято решение с целью купирования активности ТМА, торможения прогрессирования ХБП начать таргетную комплемент-блокирующую терапию препаратом экулизумаб. В октябре 2015 г. пациентка достигла 18-лет-

него возраста и перешла под наблюдение нефрологов МОНИКИ им. М.Ф. Владимиরского. После вакцинации против менингококковой инфекции в ноябре 2015 г. начато введение экулизумаба по общепринятой для взрослых схеме: 4 введения по 900 мг с интервалом 7 дней, пятое введение через неделю в дозе 1200 мг и далее по 1200 мг с интервалом 2 недели. На фоне лечения впервые за много лет наблюдения отмечено исчезновение анемии и нормализация уровня тромбоцитов: в декабре 2015 г. гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 0,38, тромбоциты $210 \times 10^9/\text{л}$, однако сохранялись признаки серьезного поражения почек со снижением почечной функции – суточная протеинурия 4,36 г, мочевина сыворотки 15,8 ммоль/л, креатинин 330 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга 20,5 мл/мин. Была продолжена комплемент-блокирующая терапия, к сожалению, с перерывами из-за перебоев с получением препарата.

В связи с дальнейшим постепенным снижением СКФ до 14–15 мл/мин/1,73 м² в октябре 2016 г. в плановом порядке была сформирована артериовенозная fistula. В декабре 2016–январе 2017 г. пациентка перенесла тяжелую острую респираторную вирусную инфекцию, спровоцировавшую срыв остаточной функции почек с быстрым ростом сывороточного креатинина до 700 мкмоль/л, мочевины – до 35 ммоль/л, в связи с чем в январе 2017 г. было начато лечение программным гемодиализом. Экстаренальных проявлений аГУС не было, и терапия экулизумабом была прекращена. Через 6 мес. после начала дialизного лечения пациентка была включена в лист ожидания трансплантации почки.

14.12.2017 г. была выполнена пересадка почки от донора со смертью мозга. Поскольку риск рецидива аГУС в посттрансплантиционном периоде расценен как высокий (ранний рецидив ТМА в анамнезе, персистирующие высокие титры антител к фактору H), начато профилактическое введение экулизумаба. Первое введение препарата в дозе 900 мг выполнено за 4 часа до реперфузии донорского органа, второе введение также в дозе 900 мг – в первые сутки после ТП (через 12 часов после реперфузии),

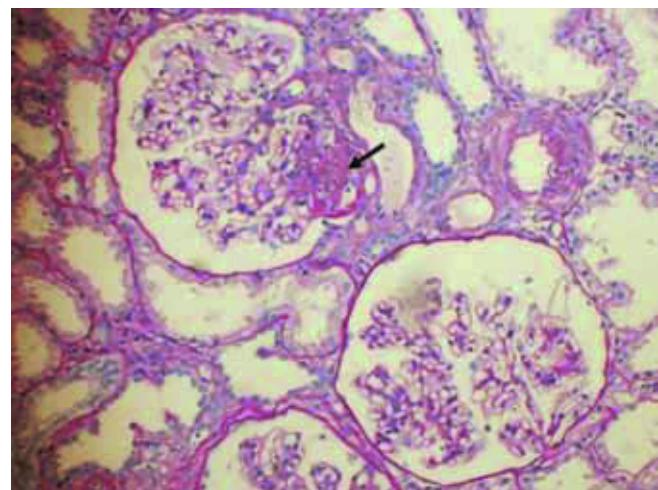


Рис. 1. Биоптат нативной почки: клубочек с сегментарным склерозом (стрелка) и без пролиферативных изменений. PAS*100

Fig. 1. Biopsy of the native kidney: the glomerulus with segmental sclerosis (arrow) and no proliferative lesions. PAS*100

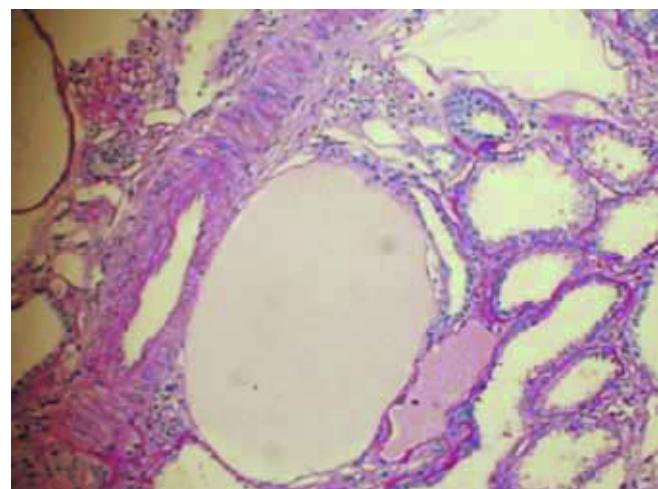


Рис. 2. Биоптат нативной почки: микрокистозная трансформация канальца. Артерия малого калибра без особенностей. PAS*100

Fig. 2. Biopsy of the native kidney: microcystic transformation of tubulus. A small artery is unremarkable. PAS*100

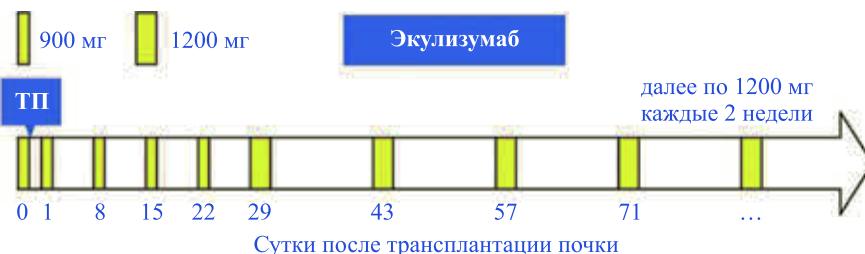


Рис. 3. Схема профилактического применения экулизумаба при трансплантации почки у пациентки с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом. ТП – трансплантация почки

Fig. 3. Scheme of prophylactic use of eculizumab for kidney transplantation in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome



Рис. 4. Ультразвуковая картина ренального транспланта: мочевой затек (стрелка)

Fig. 4. Ultrasonogram of the renal transplant: urinary leakage (arrow)

затем еще 4 введения с интервалом 7 дней по 900 мг (на 8, 15, 22 и 29-е сутки после трансплантации), затем 1200 мг в 35-е сутки, и в дальнейшем по 1200 мг с интервалом 2 недели (рис. 3).

Иммunoиспресcия включала индукцию базилик-симабом в 0-й и 4-й день после ТП, введение метил-преднизолона 500 мг на операционном столе, использование перорально таcролимуса для однократного приема в начальной дозе 0,15 мг/кг/сут, мофетила микоферолата 2 г/сут (снижение до 1 г/сут через 2 недели после операции), преднизолона 30 мг/сут с постепенным снижением дозы. Профилактика инфекционных осложнений осуществлялась антибиотиком из группы цефалоспоринов, валганциклиром с 10-го дня после ТП, трииметопримом-сульфаметоксазолом.

Функция трансплантированной почки была первичной: с первых суток после ТП диурез превысил 2 л, через 3 дня уровень креатинина сыворотки составлял 170 мкмоль/л, через 5 дней и далее – 70–80 мкмоль/л. В раннем послеоперационном периоде показатели гемоглобина – 86–102 г/л, тромбоцитов – 139–228 × 10⁹/л, суточной протеинурии – 0,16–0,25 г. Концентрация таcролимуса в крови достаточно стабильна – 12,6–6,8–9,3–7,8–6,2–7,9 нг/мл.

На 13-е сутки после ТП выполнено без технических проблем плановое удаление мочеточникового стента. Через двое суток появились боли в нижних отделах живота, снижение диуреза менее 1 л/сут, уменьшение клиренса креатинина (СКФ за 2 дня снизилась с 90 до 68 мл/мин), однако уровень креатинина вырос незначительно, с 80 до 90 мкмоль/л. При УЗИ транспланта выявлен мочевой затек (рис. 4). Экстренно выполнена операция – ревизия послеоперационной раны, транспланта: транс-

плантированная почка розового цвета, тургор нормальный. Мочеточник выделен на протяжении от мочевого пузыря до лоханки, бледно-серого цвета, с участками некроза. Выполнено наложение неопиелоуретероанастомоза с мочеточником собственной левой почки с использованием стента, после чего отмечено восстановление диуреза. Усугубления анемии, тромбоцитопении, роста ЛДГ не наблюдалось.

После реконструктивной операции из мочи высевался *Enterococcus faecium* 10⁵ КОЕ/мл, чувствительный к ванкомицину. Было проведено лечение этим антибиотиком, после чего моча стала стерильной. На 35-е сутки после ТП пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с диурезом 2,1–2,3 л/сут, нормальными показателями общего анализа мочи, суточной протеинурией 0,08 г, уровнем мочевины сыворотки 4,3 ммоль/л, креатинина 70 мкмоль/л, ЛДГ 192 Ед/л. Сохранялась послеоперационная анемия – гемоглобин колебался в пределах 86–93 г/л, однако уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы – 199–246 × 10⁹/л. Концентрация таcролимуса в крови при выписке – 7,9 нг/мл.

На 53-е сутки пациентке выполнено плановое удаление мочеточникового стента. В день операции гемоглобин 111 г/л, тромбоциты 169 × 10⁹/л, в общем анализе мочи лейкоциты 2–3 в п. зр., мочевина сыворотки 6,4 ммоль/л, креатинин 70 мкмоль/л. На третью сутки после удаления стента у пациентки отмечено повышение температуры тела до 38,5 °С, помутнение мочи, лейкоцитурия. Гемоглобин сыворотки составлял 117 г/л, лейкоциты 15,8 × 10⁹/л, но при этом отмечено снижение количества тромбоцитов до 85 × 10⁹/л, что было расценено как возможное начало рецидива аГУС. На фоне антибактериальной терапии карбапенемами проведена очередная инфузия экулизумаба в дозе 1200 мг без осложнений. Явления пиелонефрита транспланта были быстро купированы, уровень тромбоцитов повысился до 159–180 × 10⁹/л и больше не снижался. Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, функция ренального транспланта не нарушилась. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение с нормальными клинико-биохимическими показателями и нормальной ультразвуковой картиной почечного транспланта.

При контрольном обследовании весной 2020 г. у пациентки уровень гемоглобина 129 г/л, гематокрит 0,39, тромбоциты 253 × 10⁹/л. В общем анализе мочи белок не обнаружен. Суточная протеинурия – 0,01 г. Уровень креатинина сыворотки 88 мкмоль/л, концентрация таcролимуса в крови – 6,9 нг/мл. Эпизодов пиелонефрита транспланта не было. Пациентка продолжает получать стандартную иммunoиспресcивую терапию таcролимусом, преднизолоном и препаратом из группы микоферолатов, а также

комплемент-блокирующую терапию экулизумабом в дозе 1200 мг каждые две недели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует возможность длительного течения аГУС со сниженной, но относительно стабильной функцией почек, несмотря на продолжающуюся недостаточно контролируемую активацию системы комплемента. После первых двух явных эпизодов ТМА, патогенетическое лечение которых проводилось с помощью плазмотерапии, произошло частичное восстановление почечной функции. В дальнейшем пациентка в течение десяти лет получала только нефропротективную терапию ингибиторами АПФ, при этом СКФ сохранилась на уровне 44–48 мл/мин. Однако при этом персистировала анемия, умеренная тромбоцитопения, что косвенно подтверждает наличие постоянного субклинического микроангиопатического гемолиза. Назначение экулизумаба после начавшегося быстрого снижения функции почек способствовало улучшению гематологических показателей, но не предотвратило прогрессирование почечной недостаточности до терминальной ее стадии, что соответствует данным международных исследований о наиболее полном восстановлении почечной функции только при раннем начале таргетной терапии [18, 19].

При ТП, несмотря на самый щадительный подход к самой операции и послеоперационному ведению пациентов, невозможно полностью предотвратить превышение целевых концентраций ингибиторов кальциневрина в крови и развитие хирургических, урологических, инфекционных осложнений у части больных. При этом хорошо известно, что любое из перечисленных состояний способствует активации комплемента и может послужить триггером рецидива аГУС с нарушением функции ренального трансплантата и даже ее полной утратой, жизнеугрожающими системными проявлениями [10, 12, 20]. Мы расценили тромбоцитопению, возникшую у пациентки на фоне пиелонефрита трансплантата, как возможное начало эпизода ТМА. Конечно, тромбоцитопения могла бы быть вызвана и другими причинами – цитомегаловирусной инфекцией, передозировкой мифенолатов, сепсисом, ДВС-синдромом, применением гепарина. Но ни одного из этих состояний в тот момент у пациентки не было. На фоне пиелонефрита трансплантата в отсутствие других причин количества тромбоцитов обычно не снижается, наблюдается нормальный уровень тромбоцитов или даже тромбоцитоз. Кроме того, нормализация количества тромбоцитов была очень быстрой после очередной инфузии экулизумаба. Таким образом, использование препарата, блокирующего активацию системы комплемента, в сочетании со своевременной коррекцией осложнений (хирургической, медикаментозной)

позволяет предотвратить рецидив аГУС, что мы и наблюдали у нашей пациентки. Ни практически тотальный некроз мочеточника, ни последующий пиелонефрит трансплантата не вызвали развернутый рецидив ТМА из-за адекватного лечения, включая продолжение планового введения экулизумаба без отступлений от схемы.

Кроме профилактики и лечения рецидива аГУС после ТП описано успешное применение экулизумаба в трансплантологии для коррекции ишемично-реперфузионного повреждения, лечения анти-тело-опосредованного отторжения трансплантата в комплексе с другими препаратами, предотвращения ТМА после трансплантации у пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом в анамнезе, однако эти показания пока не являются зарегистрированными, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении [21].

Хотя иммуносупрессивная терапия может в какой-то степени служить профилактикой обострения аГУС, ассоцииированного с антителами к фактору H, у нашей пациентки не рассматривается возможность прекращения комплемент-блокирующей терапии, по крайней мере, в ближайшее время, в связи с высоким риском рецидива ТМА в посттрансплантационном периоде.

Авторы выражают благодарность Е.С. Столяревич за предоставленные фотографии гистологических препаратов.

The authors thank Dr. E.S. Stolyarevich for histologic images.

Е.И. Прокопенко и Т.Е. Панкратенко участвовали в качестве лекторов образовательных программ компаний «Алексион» и «Генериум». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

E.I. Prokopenko and T.E. Pankratenko had speaking engagements at educational events organized by Alexion Pharmaceuticals and Generium. The remaining authors declared no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015; 35 (5): 421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005.
3. Козловская НЛ, Прокопенко ЕИ, Эмирова ХМ, Серикова СЮ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2015; 17 (3): 242–264. Kozlovskaia NL, Prokopenko EI, Emirova KhM,

- Serikova SYu. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nefrologija i dializ.* 2015; 17 (3): 242–264.
4. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 2180–2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315.
 5. Reusz G. Atypical hemolytic uremic syndrome caused by primary complement defects. *Orv Hetil.* 2018; 159 (23): 929–936. doi: 10.1556/650.2018.31044.
 6. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
 7. Davin JC, van de Kar N. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol.* 2015; 6 (4): 171–185. doi: 10.1177/2040620715577613.
 8. Diamante Chiodini B, Davin JC, Corazza F, Khaldi K, Dahan K, Ismaili K et al. Eculizumab in anti-factor H antibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2014; 133 (6): e1764–e1768. doi: 10.1542/peds.2013-1594.
 9. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int.* 2017; 92 (5): 1261–1271. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.028.
 10. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2013; 27 (4): 117–125. doi: 10.1016/j.trre.2013.07.003.
 11. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013; 13 (3): 663–675. doi: 10.1111/ajt.12077.
 12. Jager NM, Poppelaars F, Daha MR, Seelen MA. Complement in renal transplantation: The road to translation. *Mol Immunol.* 2017; 89: 22–35. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.014.
 13. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91 (3): 539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
 14. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A et al. HUS International: An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (1): 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
 15. Davin JC, Gracchi V, Bouts A, Groothoff J, Strain L, Goodship T et al. Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55 (4): 708–711. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011.
 16. Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 98 (11): 1205–1212. doi: 10.1097/TP.0000000000000200.
 17. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyer C et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017; 10 (3): 310–319. doi: 10.1093/ckj/sfw115.
 18. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015; 87 (5): 1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423.
 19. Walle JV, Delmas Y, Ardissino G, Wang J, Kincaid JE, Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol.* 2017; 30 (1): 127–134. doi: 10.1007/s40620-016-0288-3.
 20. Java A, Edwards A, Rossi A, Pandey R, Gaut J, Delos Santos R et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature. with eculizumab: case report and review of the literature. *Transpl Int.* 2015; 28 (9): 1121–1125. doi: 10.1111/tri.12582.
 21. Grenda R, Durlak M. Eculizumab in renal transplantation: a 2017 Update. *Ann Transplant.* 2017; 12; 22: 550–554. doi: 10.12659/AOT.905917.

*Статья поступила в редакцию 30.08.2018 г.
The article was submitted to the journal on 30.08.2018*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-139-150

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ: ОПЫТ РАССМОТРЕНИЯ ЗАРУБЕЖНЫМИ РЕГУЛЯТОРНЫМИ ОРГАНАМИ

E.V. Мельникова, O.V. Меркулова, V.A. Меркулов

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,
Москва, Российской Федерации

В настоящее время проблема внедрения в медицинскую практику в Российской Федерации препаратов на основе жизнеспособных клеток человека – биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) – включает, в том числе, отсутствие опыта проведения клинических исследований (КИ) таких препаратов и их экспертной оценки в рамках национальной процедуры государственной регистрации. В мировой практике к началу 2020 г. известно более 30 препаратов клеточной терапии (препаратов на основе клеток и тканей человека), которые прошли процедуру рассмотрения результатов клинических исследований в рамках получения разрешения на продажу регуляторными органами США, Европейского союза, Японии, Южной Кореи. Большинство препаратов для клеточной терапии предназначены для лечения тяжелых орфанных заболеваний и жизнеугрожающих состояний, потребность в лечении которых в настоящее время не обеспечена традиционными лекарственными препаратами или методами. Целью данного исследования является анализ мирового опыта проведения клинических исследований препаратов клеточной терапии и рассмотрения регуляторными органами их результатов в рамках получения разрешения на продажу. Особое внимание было уделено КИ, на основе которых препарат получал разрешение на маркетинговую авторизацию (государственную регистрацию): типам и количеству КИ, количеству пациентов, участвующих в КИ, выводам, сделанным экспертами регуляторных органов по эффективности, безопасности и отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов. Преимущественно препараты были разрешены к применению на основе неконтролируемых КИ II фаз, в качестве контрольных групп сравнения использовался исторический контроль, плацебо или введение в КИ группы без применения препарата; количество пациентов в большинстве КИ было ограниченным, особенно для препаратов, предназначенных для лечения редких генетических заболеваний, а также препаратов, разрешенных к применению в Японии.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, препараты на основе клеток и тканей человека, клеточная терапия, клинические исследования, выводы регуляторных органов.

CLINICAL TRIALS FOR CELLULAR THERAPY PRODUCTS: CONCLUSIONS REACHED BY FOREIGN REGULATORY BODIES

E.V. Melnikova, O.V. Merkulova, V.A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Currently, the problem of adopting viable human cell-based drugs – biomedical cell products (BCPs) – in medical practice in the Russian Federation includes, among others, lack of experience in clinical trials for such drugs and insufficient expert assessment under the national state registration procedure. In global practice, by the beginning of 2020, there were over 30 cellular therapy products (human cellular- and tissue-based products) known to have undergone clinical trials for sales licenses from regulatory bodies in the United States, European Union, Japan, and South Korea. Most cellular therapy products are intended for treatment of severe orphan diseases and life-threatening conditions that currently cannot be treated by traditional drugs or methods. The aim of this study is to analyze the global experience in clinical trials for cellular therapy products and also to examine conclusions reached by regulatory authorities with regards to issuance of sales licenses for the products. Particular attention

Для корреспонденции: Мельникова Екатерина Валерьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 6, корп. 1.
Тел. (916) 288-03-02. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru

Corresponding author: Ekaterina Melnikova. Address: 6/2, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (916) 288-03-02. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru

was paid to clinical trials that subsequently led to granting of sales license (state registration). In reviewing such trials, we also focused on the types and number of clinical trials, the number of patients involved in the clinical trials, conclusions made by expert regulatory agencies on the efficacy, safety and risk/benefit ratio. Most of the products were approved for use based on uncontrolled phase II clinical trials. In the clinical trial, apart from the historical group and the placebo-controlled group, there was also a control group that received nothing. The number of patients in most clinical trials was limited, especially for drugs intended for treatment of rare genetic diseases, as well as drugs approved for use in Japan.

Keywords: biomedical cell product, human cellular- and tissue-based products, cell therapy, clinical trials, regulatory findings.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Федеральным законом № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах (БМКП)» регистрационное досье на БМКП при проведении биомедицинской экспертизы в рамках государственной регистрации должно содержать отчет о результатах клинических исследований (КИ), часть из которых проведена на территории Российской Федерации в медицинских учреждениях, аккредитованных на проведение КИ БМКП. Перечень медицинских организаций, имеющих аккредитацию на проведение КИ БМКП, уже включает более 30 учреждений [1]. Отсутствуют на сегодняшний день и КИ БМКП, на которые были бы получены разрешения на их проведение, выданные Министерством здравоохранения в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики по работе с БМКП, утвержденными Приказом Минздрава России № 669н от 22.09.2017 г.

В мировой практике наравне с опытом проведения КИ препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов БМКП), представлен и опыт рассмотрения их результатов регуляторными органами. Всего насчитывается более 30 таких препаратов, разрешенных для применения в медицинской практике разных стран мира, которые условно можно разделить на следующие группы:

- 1) для лечения онкологических заболеваний (*Immuncell-LC*, *CreaVax-RCC* – Южная Корея; *KYMRIAH*, *Yescarta* – Европейский союз (ЕС), США);
- 2) для лечения генетических заболеваний (*Strimvelis*, *Zynteglo* – ЕС);
- 3) для лечения реакции «трансплантат против хозяина» (*Prochymal*, Канада; *Zalmoxis*, ЕС; *Temcell*, Япония);
- 4) для регенеративной медицины: лечение повреждений хряща коленного сустава (*MACI*, США; *Spherox*, ЕС; *JACC*, Япония; *Chondron*, *Cartistem* – Южная Корея; *Cartogen*, Австралия, Сингапур); ожогов, ран, рубцов, диабетических язв и др. (*JACE*, Япония; *Holoderm*, *KeraHeal*, *Cureskin*, *Kaloderm*, *KeraHeal-Allo* – Южная Корея;

Gintuit, США; *Holoclar*, ЕС); заболеваний сердца (*HeartSheet*, Япония; *Hearticellfram-AMI*, Южная Корея); свищей при болезни Крона (*Cupistem*, Южная Корея; *Alofisel*, ЕС); для устранения носогубных складок в косметологии (*Laviv*, США); для реконструкции костей (*RMS ossron*, Южная Корея).

Целью данного исследования является анализ мирового опыта проведения КИ препаратов клеточной терапии и рассмотрения регуляторными органами их результатов в рамках получения разрешения на продажу.

Для анализа мирового опыта проведения КИ препаратов на основе клеток и тканей человека (аналогов БМКП), преимущественно был использован Реестр КИ (ClinicalTrials.gov), в котором поиск КИ осуществлялся по коммерческим названиям препаратов и их международным непатентованным названиям, а также нормативная документация на разрешенные к медицинскому применению препараты, находящаяся на официальных сайтах регуляторных органов стран США, ЕС, Японии. Необходимо обратить внимание, что сведения в открытых источниках представлены не для всех препаратов, в частности, ограничены данные по препаратам, зарегистрированным в Южной Корее, которая в настоящее время является лидером в области разрешенных к применению в медицине препаратов клеточной терапии. Особое внимание было уделено КИ, на основе которых препарат получал разрешение на маркетинговую авторизацию (государственную регистрацию), а также типам и количеству КИ, количеству пациентов, участвующих в КИ, выводам, сделанным экспертами регуляторных органов по эффективности, безопасности и отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения этих препаратов. Анализ КИ проведен для 14 препаратов – аналогов БМКП.

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИИ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ (США И ЕС)

Одними из последних препаратов клеточной терапии, получивших разрешение на продажу в США

(2017 г.) и странах ЕС (2018 г.), являются препараты для адоптивной иммунотерапии онкологических заболеваний *KYMRIAH* (Novartis) и *Yescarta* (Kite Pharma, Gilead) на основе химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR). В США обоим препаратам был присвоен статус для лечения орфанных заболеваний и статус препарата прорывной терапии (Breakthrough Therapy designation) на основании выводов FDA о потенциальном существенном преимуществе CAR-терапии над имеющимися методами лечения [2, 3]. В Европейском союзе препараты *KYMRIAH* и *Yescarta* были первыми одобренными препаратами по механизму приоритетной медицины (PRIME), подразумевающему ускоренную процедуру оценки представленных материалов в заявках на КИ и маркетинговой авторизации [4, 5].

По состоянию на второе полугодие 2019 г. в международном Реестре КИ ClinicalTrials.gov большинство КИ препаратов *KYMRIAH* (Novartis) и *Yescarta* (Kite Pharma, Gilead) имеют статус «активно» или «набор пациентов» (табл. 1).

Препарат *KYMRIAH* получил разрешение регуляторных органов США на продажу по показаниям рецидивирующий/рефрактерный (р/р) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) на основе двух КИ: «ELIANA» (р/р ОЛЛ) и «JULIET» (ДВКЛ) (табл. 1), целью которых было оценить эффективность терапии *KYMRIAH* по достижению общего показателя ремиссии в течение 3 месяцев после применения, включая полную и частичную ремиссию, а также продолжительность ответа [2, 6]. Разрешение на продажу препарата *Yescarta* в США и ЕС было получено на основе одного КИ «ZUMA-1» (табл. 1).

При рассмотрении к регистрации препарата *KYMRIAH* на территории ЕС регуляторным органом рассматривались данные результатов сравнения КИ «ELIANA» и «JULIET» в результате применения препарата, произведенного на территории ЕС, с препаратом, произведенным в США [4].

Кроме того, данные по эффективности КИ ««JULIET» и «ZUMA-1» по показанию ДВКЛ сравнивали с результатами КИ препаратов поддерживающей терапии (КИ SCHOLAR-1, PIX301 и CORAL) [4, 7–10].

В целом оценивая КИ препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, необходимо отметить следующие аспекты:

- препараты *KYMRIAH* и *Yescarta* получили разрешение на продажу на основе неконтролируемых КИ фаз II без предоставления долгосрочных наблюдений с последующим ежегодным обновлением (отсечением) данных;
- КИ по оценке разных доз препарата отсутствовали, дозы (*KYMRIAH*: $0,2\text{--}5 \times 10^6$ CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела при весе менее 50 кг, $0,1\text{--}2,5 \times 10^8$ CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела при весе более 50 кг; *Yescarta*: от 2×10^6 до 2×10^8 CAR-T позитивных Т-клеток/кг массы тела) были выбраны на основе доклинических исследований и литературных данных;
- основными факторами риска применения препаратов являются синдром высвобождения цитокинов (Cytokine release syndrome, CRS) и нейротоксичность, кроме того, наблюдается высокая частота неблагоприятных событий 3-го класса и выше;
- проводилось поэтапное включение пациентов, в КИ препарата *Yescarta* пациенты делились на когорты в зависимости от вида неходжкинской лимфомы;
- не все пациенты, зачисленные в КИ, получали терапию, основными причинами данного факта являлись: производственный сбой, смерть пациентов, решения врача и другие.

В работе F.L. Locke et al. [9] представлен сравнительный анализ некоторых аспектов КИ препаратов на основе химерных антигенных рецепторов, включая *lisocabtagene maraleucel*, не имеющего пока разрешения на продажу (табл. 2).

В соответствии с выводами регуляторных органов США и ЕС эффективность препаратов *KYMRIAH* (р/р ОЛЛ) и *Yescarta* (ДВКЛ) доказана по сравнению с существующими методами лечения; серьезные нежелательные явления (СНЯ), в частности CRS и нейротоксичность признаны управляемыми, а стратегия оценки и определения рисков обеспечивает превышение пользы над рисками, связанными с этими СНЯ [2–6]; необходимым условием вывода препаратов на рынок являлось проведение долгосрочных КИ. Например, требования к пострегистрационным исследованиям препарата *Yescarta* содержат следующие аспекты: должно быть проведено многоцентровое проспективное КИ безопасности, включающее 1500 субъектов, с интервалом наблюдения 3 месяца после введения препарата в течение 5 лет, общая продолжительность наблюдения – 15 лет [6].

В отношении применения препарата *KYMRIAH* по показанию ДВКЛ, несмотря на «скромную» эффективность по сравнению с консервативным лечением, была признана клинически значимой продолжительность ответа. Однако в июне 2018 г. было опубликовано мнение 12 экспертов Европейского медицинского агентства (EMA) из разных стран (Норвегия, Швеция, Нидерланды, Италия, Греция, Румыния, Испания), не согласных с разрешением на маркетинг препарата по показанию ДВКЛ: «Из-за

- препарата *KYMRIAH* и *Yescarta* получили разрешение на продажу на основе неконтролируемых КИ фаз II без предоставления долгосрочных наблюдений с последующим ежегодным обновлением (отсечением) данных;

высокой степени неопределенности в полученных результатах эффективности по показанию ДВККЛ потенциальная выгода не может быть определена для

этой популяции. Таким образом, отношение польза/риска не может быть установлено как положительное. В силу вышеизложенных соображений и того факта,

Таблица 1

**Клинические исследования препаратов *KYMRIAH* и *Yescarta*,
ClinicalTrials.gov Search Results 09/15/2019**

**Clinical trials of *KYMRIAH* and *Yescarta*,
ClinicalTrials.gov Search Results 09/15/2019**

№ п/п	Идентификатор(ы) КИ, особенности	Показание	Статус	Дата начала – завершения КИ	Количество пациентов (возраст, лет)	Количество стран / ме- дицинских центров
<i>KYMRIAH (tisagenlecleucel)</i>						
1	NCT02445222, долгосрочное КИ	р/р ОЛЛ, ДВККЛ	набор па- циентов	11.2015 – 05.2035	620 (3 и старше)	11/45
2	NCT02435849, B2202 (ELIANA); фаза II, неконтролируемое	р/р ОЛЛ	активно	04.2015 – 11.2022	81 (3–30)	11/ 25
3	NCT02445248, CCTL019C2201 (JULIET); фаза II, неконтролируемое	ДВККЛ	активно	07.2015 – 02.2023	116 (18 и старше)	10/28
4	NCT02228096, CCTL019-B2205J; фаза II, неконтролируемое	р/р ОЛЛ	активно	08.2014 – 12.2022	64 (3–21)	1 (США)/12
5	NCT02030834; фаза IIА, с параллельным контролем	НХЛ	активно	02.2014 – 01.2020	63 (18 и стар- ше)	1 (США)/1
<i>Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel, KTE-C19)</i>						
1	NCT02625480 (ZUMA-4); фаза I/II	р/р ОЛЛ	набор	02.2016 – (07.2021) 01.2036	100 (2–21)	4/ 21
2	NCT02926833 (ZUMA-6); фаза I/II (комбинация лечения с Atezolizumab)	ДВККЛ	активно	09.2016 – (02.2019) 08.2033	37 (18 и старше)	1 (США)/4
3	NCT02348216, KTE-C19-101 (ZUMA-1); фаза I/II	р/р НХЛ*	набор	01.2015 – (05.2020) 10.2034	250 (18 и старше)	6/36
4	NCT03391466, KTE-C19-107 (ZUMA-7); фаза III (сравнение со стандартной терапией)	р/р ДВККЛ	набор	12.2017 – (01.2022) 01.2035	350 (18 и старше)	9/49
5	NCT03704298, KTE-C19-111 (ZUMA-11); фаза I/II (комбинация лечения с Utomilumab)	р/р ДВККЛ	набор	11.2018 – (01.2021) 06.2035	48 (18 и старше)	1 (США)/3
6	NCT03761056, KTE-C19-112 (ZUMA-12); фаза II (терапия первой линии)	ДВККЛ	набор	12.2018 – (07.2020) 12.2034	40 (18 и старше)	1 (США)/1
7	NCT03105336, KTE-C19-105 (ZUMA-5); фаза II (лечение, ожидаемый ответ 70%)	р/р НХЛ	набор	06.2017 – (03.2020) 03.2034	80 (18 и старше)	2/19
8	NCT02601313, KTE-C19-102 (ZUMA-2); фаза II	ЛКМ	набор	11.2015 – (06.2019) 03.2034	130 (18 и старше)	3/32
9	NCT02614066, KTE-C19-103 (ZUMA-3); фаза I/II	р/р ОЛЛ	набор	03.2016 – (01.2020) 03.2034	100 (18 и старше)	5/32

Примечание. р/р – рефрактерная/рецидивирующая форма; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛКМ – лимфома из клеток мантии; * Неходжкинские типы В-клеточных лимфом (НХЛ): Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma (TFL), Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL), High Grade B-cell Lymphoma (HGBCL).

Note. р/р – refractory/recurrent form; ОЛЛ – acute lymphoblastic leukemia; ДВККЛ – diffuse large B-cell lymphoma; ЛКМ – mantle cell lymphoma; * Non-Hodgkin types of B-cell lymphomas (NHL – non-Hodgkin lymphoma): Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma (TFL), Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL), High Grade B-cell Lymphoma (HGBCL).

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых аспектов клинических исследований препаратов на основе химерных антигенных рецепторов

Comparative characteristics of some aspects of clinical trials of drugs based on chimeric antigen receptors

Клиническое исследование	JULIET	TRANSCEND	ZUMA-1
Препарат	<i>KYMRIAH</i>	<i>lisocabtagene maraleucel</i>	<i>Yescarta</i>
Количество пациентов, зачисленных в КИ	165	134	119
Количество пациентов, получивших терапию	111 (67%)	114 (85%)	108 (91%)
Проведение химиотерапии перед применением	Да	Да	Нет
Синдром высвобождения цитокинов 3/4	22% из 111 пациентов	1%	11% (12 из 108)
Неврологические события	12%	11 (15%) из 73 пациентов	32% (35)

что оба показания были представлены по одной и той же заявке, указанные ниже делегаты не согласны с предоставлением разрешения на продажу, включая оба показания к применению (ОЛЛ и ДВККЛ) на том основании, что потенциальная выгода считается недостаточно продемонстрированной по показанию ДВККЛ» [4].

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ НА ТЕРРИТОРИИ ЕС

В ЕС на сегодняшний день два препарата (*Holoclar* и *Zalmoxis*) имеют условную регистрацию на основе ограниченных данных с требованиями ежегодного обновления отчетов по эффективности и безопасности [11–13].

Препарат *Holoclar* (*Holostem Terapie Avanzate S.R.L.*) на основе лимбальных стволовых клеток предназначен для лечения ожогов глаз, в том числе химических, получил условную регистрацию от ЕМА при заключении о балансе пользы и риска на основе результатов двух ретроспективных неконтролируемых исследований (с использованием ретроспективных медицинских записей КИ HLSTM01 и HLSTM02), которые проводились на 200 пациентах с 1998 г. Кроме того, компания-разработчик должна предоставить дополнительные данные из проспективного исследования HLSTM03 к декабрю 2020 г. [11, 14–16].

Анализ эффективности препарата *Holoclar* в КИ HLSTM01 оценивали на 104 пациентах в возрасте от 13 до 79 лет, получавших лечение при наличии дефицита лимбальных СК средней и тяжелой степени через 12 месяцев после применения препарата. На момент введения препарата средняя продолжительность состояния с момента травмы составляла 18 лет (медиана 10 лет). В общей сложности сообщается о 75 случаях (72,1%) эффективного применения препарата. Эти результаты были подтверждены в ходе анализа независимым экспертом по фотографиям глаз пациентов, сделанным до и после имп-

лантации *Holoclar* на основе оценки поверхностной неоваскуляризации [12].

Наиболее серьезными побочными реакциями препарата *Holoclar* являются перфорация роговицы и язвенный кератит, которые могут возникнуть в течение 3 месяцев после имплантации препарата. Поскольку побочные эффекты лечения *Holoclar*, как правило, поддаются контролю, эксперты ЕМА пришли к выводу, что польза от применения препарата превышает риски, и рекомендовали одобрить его для использования на территории ЕС. *Holoclar* был разрешен по так называемой схеме «условного одобрения» [11,12].

Препарат *Zalmoxis* (*MolMed SpA*) на основе генетически модифицированных клеток (аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные репликационно-дефектным γ-ретровирусным вектором, кодирующими усеченный рецептор фактора роста нервов ΔLNGFR и тимидинкиназу вируса простого герпеса HSV-TK Mut2) для восстановления иммунитета после трансплантации костного мозга у больных с онкологическими заболеваниями был отнесен к необеспеченнной медицинской потребности и зарегистрирован на основе двух КИ (NCT00423124, NCT00914628), при сравнении с ретроспективным (историческим) контролем. Контрольная группа (ретроспективная группа сравнения) включала пациентов, которым была проведена гаплоидентичная трансплантация и выполнялась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в соответствии с двумя наиболее часто используемыми методами: деплеция Т-клеток в трансплантируемом для пересадки и применение циклофосфамида и иммуносупрессантов после пересадки. В общем эффект лечения препаратом 37 пациентов (23 из КИ NCT00423124 и 14 из КИ NCT00914628) был сопоставим с данными 140 пациентов ретроспективных групп, получавших лечение в период с 2005-го по 2013 г. Отличия наблюдались в смертности от рецидивов в течение 1 года: 22% – для препарата и 43% – в контрольной группе [13].

Выводы экспертов ЕМА в отношении «пользы–риска» применения *Zalmoxis*, учитывая ограничен-

ные варианты лечения и плохой прогноз для пациентов с онкологическими заболеваниями и перенесших трансплантацию гематопоэтических стволовых клеток, включали следующие аспекты.

1. Ежегодно должны представляться обновленные данные в отношении статуса набора пациентов и увеличения медицинских центров. Важно доказать, что размер выборки представляется достаточным для статистически значимых отличий от ретроспективной группы сравнения и контрольной группы в общей выживаемости [13, 17].
2. Эффективность препарата *Zalmoxis* доказана с точки зрения увеличения однолетней общей выживаемости и снижения смертности от рецидивов по сравнению с контрольной группой.
3. Профиль безопасности *Zalmoxis* считается приемлемым. Основным риском применения является заболевание РТПХ, которое можно успешно лечить ганцикловиром, воздействующим на генетически-модифицированные Т-клетки препарата [13, 17].

Препарат *Alofisel* (*Darvadstrocel*) для лечения сложных параректальных свищ у пациентов с болезнью Крона (стволовые клетки из жировой ткани) был одобрен ЕМА на основе плацебо-контролируемого КИ «ADMIRE-CD» (NCT01541579) фазы III: были рандомизированы в общей сложности 212 пациентов, 205 пациентов получили местные инъекции в очаг поражения препаратом или плацебо. Пациенты не реагировали на стандартные методы лечения: антибиотики, иммунодепрессанты или терапию ингибиторами фактора некроза опухолей (анти-TNF). Сопутствующее лечение в ходе КИ получали 18% пациентов – иммуносупрессанты, 33% пациентов – анти-TNF препараты, или 28% пациентов – оба лечения [18].

Препарат получил разрешение на продажу при наличии ограниченных данных по безопасности и небольшого эффекта по сравнению с контролем (ремиссия заболевания через 24 недели в экспериментальной группе чаще на 15%, чем в группе плацебо, через 52 недели – на 17%), учитывая, что польза от его применения (главным образом по эффективности) для лечения сложных анальных свищ, которые не реагировали на стандартные методы лечения, превышает риски. Данные о безопасности *Alofisel* ограничены, но они дают достаточно информации о характере побочных эффектов. Учитывая «скромную» эффективность по сравнению со стандартными методами лечения и наличие только одного масштабного КИ (NCT01541579), данные о «пользе/риске» применения препарата будут получены в продолжающемся многоцентровом плацебо-контролируемом КИ III фазы Cx601-303 (NCT03279081) [19, 20].

Препарат *Spherox* (*Co.don AG*) на основе хондроцитов для лечения остеохондральных поражений коленного сустава был разрешен к применению на основе проспективного, неконтролируемого, КИ фазы II (с 4-летним наблюдением) на 75 пациентах с очаговыми дефектами коленного хряща III/IV степени размером 4–10 см², с использованием трех доз препарата. Во всех 3 группах дозы наблюдали значительное улучшение ($\alpha < 0,05$) по шкале KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) после 12, 24, 36 и 48 месяцев по сравнению с состоянием до применения препарата [21].

Кроме того, продолжается многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое КИ III фазы, цель которого сравнить эффективность и безопасность лечения препаратом *Spherox* хрящевых дефектов (от 1 до менее 4 см²) в мышелке бедра коленного сустава и лечение микрофрактурированием (microfracture treatment) в течение 5 лет. Лечение микропереломами не рекомендуется для восстановления больших дефектов (не более двух дефектов хряща размером 1–1,5 см²). Основные данные эффективности этого КИ основаны на промежуточном анализе через 12 и 24 месяца после лечения. Конечный отчет по данному КИ должен быть представлен к 1 марта 2021 г. [22].

Регуляторный орган ЕМА признал профиль безопасности *Spherox* приемлемым, а большинство ожидаемых побочных эффектов связанными с операцией (способом применения препарата); должны быть продолжены КИ о долгосрочных эффектах в течение 5 лет [22, 23].

Отдельно следует остановиться на КИ, признанных регуляторным органом ЕМА при государственной регистрации препарата для лечения генетического заболевания – тяжелого комбинированного иммунодефицита, связанного с дефектом гена аденоинозидаминазы (АДА) – *Strimvelis* (*GSK*) на основе генетически модифицированных клеток, который отнесен по заболеванию к необеспеченным медицинским потребностям. Все КИ *Strimvelis* были не рандомизированными, одногруппными, открытыми; проводилось внутриобъектное сравнение до и после лечения; конечная точка выживания сравнивалась с ретроспективным (историческим) контролем [24, 25]. С учетом редкости заболевания (менее 50 детей в год в США и ЕС суммарно) это было принято приемлемым экспертами регуляторного органа ЕС. Всего было проведено одно основное КИ (AD 1115611), несколько пилотных (AD 1117056, AD 1117054, AD 1117064) и одно КИ (AD 1115611, долгосрочное) продолжается (КИ были начаты с 2000 г.). Учитывая орфансность заболевания, в заявке на маркетинг заявитель представил данные по эффективности

Strimvelis для 12 пациентов из основного КИ и для 6 пациентов – из пилотных КИ [25, 26].

Основной конечной точкой эффективности в ключевом исследовании (AD1115611) была выживаемость: 100% выживаемость наблюдалась для всех испытуемых со средним временем наблюдения 6,9 года, что превышает самый последний опубликованный исторический сравнительный показатель 67% общей выживаемости, наблюдавшийся у 15 пациентов, получивших пересадку костного мозга после медианы наблюдения 6,5 года [24]. Выживаемость также превышает показатель 86 и 83% для реципиентов HLA-совместимой трансплантации ($n = 42$) и от родственного донора ($n = 12$) соответственно.

В соответствии с выводами экспертов ЕМА доказательства эффективности применения *Strimvelis* не вызывают сомнений, однако проблемой является применение препарата в центрах, отличных от того, где проходили КИ препарата, из-за короткого срока хранения продукта (6 ч).

Что касается безопасности, существует риск инсерционного мутагенеза вследствие использования ретровирусного вектора для получения препарата, но до настоящего времени ни одного случая лейкоэз, миелодиспластического синдрома или злокачественного новообразования не выявлено. Возможное возникновение аутоиммунного заболевания является проблемой, решаемой с помощью дополнительной стандартной терапии. Соответственно, с клинической точки зрения баланс «пользы/риска» *Strimvelis* считается положительным. Однако условиями регистрации было проведение постмаркетинговых КИ по анализу на появление репликационно-компетентных ретровирусов, оценку генотоксичности и иммуногенности и создание регистра пациентов, получивших лечение препаратом *Strimvelis* [25–27].

Препарат *Zynteglo* (*bluebird bio*) на основе генетически модифицированных гематопоэтических стволовых клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором, кодирующим ген β A-T87Q-глобина, получил условное разрешение на продажу ЕМА в соответствии с механизмом PRIME, поскольку он направлен на лечение серьезного, признанного орфанным заболевания, для которого существует необеспеченная медицинская потребность. Заявленным показанием препарата *Zynteglo* является лечение пациентов старше 12 лет с трансфузионной β -талассемией (TDT), без генотипа $\beta 0/\beta 0$, для которых необходима пересадка ГСК, но отсутствует родственный донор.

Условное разрешение на продажу препарат получил на основе клинической программы, включающей 5 КИ: два КИ фаз I/II (HGB-205 и HGB-204), три КИ фазы II (HGB-207, HGB-212 и долгосрочное КИ LTF-303). По состоянию на 13 декабря 2018 года, в общей сложности 32 пациента, исключая генотип $\beta 0/\beta 0$,

были пролечены, из которых 11 были подростки и 21 – взрослые. Возрастной диапазон составил от 12 до 35 лет. Продолжительность наблюдения за пациентами после введения препарата на конец 2018 г. составила около 60 месяцев. Продолжающееся долгосрочное КИ LTF-303 включает в себя всех пациентов из предыдущих КИ для наблюдения в течение 15 лет. ЕМА была признана польза от лечения препаратом в исследуемой популяции, несмотря на ограниченное количество пациентов, участвовавших в КИ, и отсутствие данных по долгосрочной безопасности. Профиль безопасности включает нежелательные явления (НЯ), связанные с мобилизацией, аферезом и кондиционированием. Учитывая использование для генетической модификации клеток лентивирусного вектора, существует теоретический риск инсерционного мутагенеза. Дополнительные данные по эффективности и безопасности препарата *Zynteglo* будут получены в ходе продолжающихся КИ HGB-207 и HGB-212, а также в ходе долгосрочного мониторинга за пациентами в КИ LTF-303 и согласно Реестру REG-501 [28].

ПРЕПАРАТ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ В США

В США разрешен к применению в косметологии препарат на основе фибробластов *Laviv* (*Fibrocell*) для устранения носогубных складок. Заявка на регистрацию препарата *Laviv* впервые подавалась в 2009 г. и содержала результаты двух КИ III фазы (NCT00655356, NCT00649428), проведенных в период 2006–2009 гг. Всего препарат был применен у 210 пациентов, 211 – контроль (введение физиологического раствора). В 2009 г. заявка на маркетинг была отклонена, так как препарат предназначен не для угрожающего жизни состояния и стандарты безопасности должны быть установлены на высоком уровне, требованием регуляторного органа США было проведение гистологического исследования ткани в области введения препарата, которые были впоследствии проведены. По результатам КИ регуляторным органом был сделан вывод, что препарат имеет благоприятное соотношение риска и пользы. Однако регуляторами было рекомендовано проведение постмаркетинговых КИ для оценки рисков возникновения рака кожи в области инъекций и риска возникновения аутоиммунных реакций. Компания Fibrocell провела постмаркетинговые исследования (NCT02120781) [29]. Необходимо обратить внимание, что с сентября 2016 г. данная технология на рынке США уже не представлена, производитель сохранил за собой патентные права, но сократил производство препарата в связи с низким спросом [30].

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В ЯПОНИИ

В Японии с ноября 2013 г. разрешено клиническое использование продуктов генной и клеточной терапии в течение 7 лет при условии получения данных, свидетельствующих об их эффективности и безопасности в I фазе КИ [31].

Отличительными особенностями проведенных КИ препаратов, разрешенных к медицинскому применению в Японии, является незначительное количество пациентов.

Препарат *HeartSheet* (*Terumo Corporation*) на основе миобластов для лечения тяжелой сердечной недостаточности пациентов, не реагирующих на стандартные методы лечения, был условно разрешен к продаже на основании КИ М-51073-21 с ретроспективным контролем на 7 пациентах, активный контроль не использовался вследствие сложности применения препарата (операция на сердце). Первичной конечной точкой эффективности было изменение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) от базовой линии до 26-й недели после трансплантации: у 5 пациентов данный показатель не изменился, у 2 пациентов показатель снизился [32, 33]. Однако вследствие улучшения переносимости физической нагрузки (ходьба пешком) у 5 из 7 пациентов признана эффективность данной терапии.

Выводы регуляторного органа Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency):

1. КИ препарата изначально были спланированы для исследовательских целей, тем не менее препарат имеет потенциальную терапевтическую эффективность для пациентов, которые не реагируют на стандартные методы лечения.
2. Ретроспективное сравнение с пациентами, получавшими другие методы лечения в период с 2007-го по 2014 г. и входящими в базу данных больницы при Токийском университете, не выявило существенной разницы в состоянии между 2 группами пациентов (группа препарата *HeartSheet* и группа с другими методами лечения) в течение двух лет после применения препарата.
3. По состоянию на 30 октября 2014 г. 6 из 7 пациентов выживали в течение более 1 года после применения препарата. В двух клинических исследованиях (КИ МР0604 и НМ0801) еще 19 пациентов получили лечение препаратом, 2 пациента умерли через 2,5 года после трансплантации, но причинная связь между летальными исходами и препаратом исключена. На сентябрь 2015 г. 14 из 17 пациентов были живы более 2 лет после трансплантации, самая длительная продолжительность жизни – 7 лет.

4. Долгосрочная безопасность препарата: в ДКИ эффективности на моделях карликовых свиней клетки препарата не обнаруживаются через 13 недель после трансплантации. В нерегистрационных КИ (МР0604 и НМ0801) у людей клетки не были обнаружены при биопсии уже через несколько месяцев после трансплантации. Эти результаты показывают, что препарат не сохраняется долгое время в организме и поэтому вряд ли создаст проблемы безопасности в течение длительного периода после трансплантации. Необходимо оценить влияние препарата на возникновение злокачественных опухолей из-за одного случая возникновения рака толстой кишки [32].

Препарат *JACE* (*Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC)*) на основе кератиноцитов получил одобрение на семилетнее применение в 2007 г. для лечения серьезных ожогов (более 30% общей поверхности тела) на основе КИ J-TEC003, включающем 2 пациентов и проведенном в 2004 г. [34]. К 2013 г. было сообщено о подготовке препарата за 4,5 года (с января 2009 г. лечение препаратом входит в национальное медицинское страхование) для 370 пациентов с ожогами, 35% этих продуктов в конечном итоге не были применены из-за смерти пациента или по другим причинам; всего за это время применили *JACE* более чем 240 пациентам в возрасте от одного года до 80 лет [35]. В ноябре 2015 г. к показаниям применения было добавлено лечение ран после удаления гигантского врожденного меланоцитарного невуса (*Giant congenital melanocytic nevi, GCMN*) на основе КИ 3SI-GCMN001, включающем 8 пациентов. По мнению экспертов регуляторного органа Японии, несмотря на небольшое количество пациентов, участвующих в данном КИ, представленные результаты приемлемы для регистрации препарата – нового варианта лечения ран после удаления GCMN, так как эффективность препарата *JACE* показана в 95% случаев [36].

Выводы экспертов по безопасности включали следующие:

1. Возникновение злокачественной меланомы возможно при GCMN, однако развитие заболевания происходит в течение нескольких лет. Период долгосрочных наблюдений 52 недели для пациентов после применения препарата *JACE* является слишком коротким для обнаружения опухоли, вызванной препаратом, однако учитывая, что препарат не включает генетически модифицированных клеток, проявление туморогенного потенциала клеток маловероятно. Кроме того, не было выявлено развития опухолей при применении препарата для лечения ожогов. Поэтому период наблюдения 52 недели для оценки безопасности применения препарата для лечения GCMN был

принят приемлемым. Сбор данных о безопасности будет продолжен после завершения КИ.

2. В связи с рисками, связанными с ксенотрансплантацией клеток 3T3-J2, полученных из эмбриона мыши, которые используются при изготовлении препарата в качестве фидерных клеток, заявитель должен обеспечить сохранность конечного продукта и протокола использования в течение 30 лет [34].

В январе 2016 г. препарат *JACE* был утвержден со сроком перерегистрации 10 лет по двум показаниям к применению [34, 36].

Представленные в заявке на регистрацию в Японии данные оценки эффективности и безопасности препарата на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга (КМ) – *Temcell* (JCR Pharmaceuticals Co., Ltd, ранее препарат был зарегистрирован в Канаде под названием *Prochymal*[®], Osiris Therapeutics Inc., США – состояли из результатов проведенных в Японии неконтролируемых КИ фазы I/II (JR-031-201) и его продолженного КИ (JR-031-202), а также КИ фазы II/III (JR-031-301) у пациентов с острой РТПХ, не восприимчивых к лечению кортикоидами; в трех КИ участвовало 39 пациентов. Представленные справочные данные были дополнены результатами сравнительного КИ *Prochymal*, проведенного компанией Osiris Therapeutics Inc. (США) на 163 пациентах (81 – контроль) [37, 38].

Выводы экспертов регуляторного органа Японии включали следующие:

1. Основываясь на преимуществах и рисках препарата *Temcell*, которые были продемонстрированы в представленных КИ, *Temcell* можно рассматривать в качестве терапии острой РТПХ второй линии для пациентов, которые не реагируют на кортикоиды в качестве терапии первой линии.
2. Поскольку информация о безопасности препарата *Temcell* ограничена, для всех пациентов, получивших лечение *Temcell*, должны быть представлены данные: сведения о случаях смерти, рецидивах основного заболевания; рисках возникновения злокачественных опухолей за исключением основного заболевания; рисках проявления туморогенных и канцерогенных свойств; рисках, связанных с внутривенной инфузией аллогенных клеток (события, возможно, связанные с нарушением кровообращения из-за клеточной эмболии и тромбообразования; события, возможно, связанные с внутрисосудистым гемолизом; события, возможно связанные с иммунной реакцией); о кровотечениях в желудочно-кишечном тракте и других [37].

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В ЮЖНОЙ КОРЕЕ

В базе данных ClinicalTrials.gov представлены данные о 4 КИ препарата *Immuncell-LC (Green Cross Cell)* на основе активированных Т-лимфоцитов для лечения гепатоклеточной карциномы, однако только для одного КИ II/III фазы (NCT00699816) по показаниям к применению препарата опубликованы результаты. Количество пациентов, получивших препарат, составило 114, группа контроля включала 112 человек (не получали терапию). Выводы регуляторного органа были основаны на продлении безрецидивной и общей выживаемости при применении препарата для лечения гепатоклеточной карциномы с проявлением слабых и умеренных НЯ (табл. 3) [39].

Нежелательные явления имели слабое или умеренное проявление. В целом НЯ происходили чаще в группе иммунотерапии (62%), чем в контрольной группе (41%).

Препарат *Hearticelgram-AMI (Pharmicell)* разрешен для лечения пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) за счет улучшения функции левого желудочка при внутрикоронарном введении, представляет собой аутологичные МСК КМ. Имеются результаты одного КИ фазы II/III (NCT01392105)

Таблица 3

Данные эффективности препарата *Immuncell-LC (NCT00699816)*

Data of the effectiveness of *Immuncell-LC (NCT00699816)*

Группа	<i>Immuncell-LC</i>	Контроль
Количество пациентов		
Начали КИ	115	115
Закончили КИ	114	112
Не закончили КИ	1	3
Выбывших из КИ в связи с нарушением протокола КИ	1	3
Безрецидивная выживаемость через ... месяцев, процент		
12	79,9	65,1
24	72,5	53,8
36	60,9	44,3
48	49,6	39,6
Общая выживаемость через ... месяцев, процент		
1	2	3
12	100,0	98,0
24	100,0	91,8
36	97,5	88,1
48	95,9	84,8
Медиана общей выживаемости	не достигнута	

с параллельным контролем: количество пациентов данного исследования составляло 33 – в опытной группе, 36 – в группе контроля. В период наблюдения КИ завершили 58 пациентов (из КИ выбыли 3 пациента из опытной группы и 8 из группы контроля вследствие нарушения протокола – введения кортикостероидов). Выводы регуляторного органа включали следующие: внутрикоронарная инфузия МСК КМ человека, в течение 1 месяца является безопасной при незначительном улучшении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) через 6 месяцев [40].

Одним из основных вопросов использования МСК при ИМ является ограничение по времени использования аутологичных МСК в острой фазе: сразу использовать аутологичные МСК невозможно, так как для сбора и культивирования клеток требуется время более 3 недель. Однако оптимальное время для терапии СК точно не определено. Представляется, что возможный интервал для достижения максимальной эффективности находится между острой воспалительной реакцией и образованием рубца. Несколько экспериментальных исследований и клинических анализов подгрупп свидетельствуют о том, что терапия стволовыми клетками может быть эффективной в течение первого месяца после ИМ, но не в острой фазе (24 ч после ИМ). Дальнейшие рандомизированные КИ должны подтвердить оптимальное время лечения (NCT01652209) [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ особенностей мирового опыта проведения КИ и последующего признания регуляторными органами данных по безопасности и эффективности для препаратов на основе клеток человека аналогов БМКП, показал:

- преимущественно препараты были разрешены к применению на основе неконтролируемых КИ II фаз;
- в некоторых случаях использовался исторический контроль, плацебо или введение в КИ группы без применения препарата;
- количество пациентов в большинстве КИ не превышало 100, за исключением препарата для применения в косметологии (*LAVIV*). В проводимых КИ было ограниченное количество пациентов, особенно для препаратов, предназначенных для лечения редких генетических заболеваний (*Strimvelis* – 18 пациентов), и для препаратов, разрешенных к применению в Японии (*HeartSheet* – 7 пациентов, *JACE* – 2 и 8 пациентов).

Анализ опыта рассмотрения КИ зарубежными регуляторными органами показал, что препараты получили разрешение на продажу при наличии:

- ограниченных данных по эффективности и безопасности с учетом включения ограниченного ко-

личества пациентов в КИ и времени проводимых исследований;

- «скромной» эффективности (*Alofisel* – ремиссия в опытной группе на 15% чаще, чем в контроле) или эффективности с «ограничениями» (*Zalmoxis* – снижение смертности от рецидивов и увеличение однолетней выживаемости; *Hearticellgram-AMI* – ФВЛЖ (первичная точка) изменилась незначительно, но наблюдалось увеличение в переносимости физических нагрузок).

Выводы о «пользе–риске» регуляторными органами ЕС и США преимущественно основаны на отнесении препарата к необеспеченной медицинской потребности для национального здравоохранения или отсутствии доступных методов лечения для пациентов, не реагирующих на стандартные методы лечения (*Alofisel*, *Strimvelis*, *Zalmoxis*, *KYMRIAH*, *Yescarta*). Кроме того, наличие в ЕС механизма условной регистрации препаратов позволяет применять препараты при ограниченной базе безопасности для быстрого доступа пациентов к лечению на основе выводов о «пользе–риске» (*Zalmoxis*, *Holoclar*, *Zynteglo*). Необходимым условием является проведение долгосрочных КИ и создание реестров пациентов, получивших препараты.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР AAAA-A18-118021590045-2).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. State register of drugs [Internet]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
2. Summary Basis for Regulatory Action: KYMRIAH, ALL [Internet]. – Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM577221.pdf>.
3. Summary basis for regulatory action – YESCARTA, DLBCL [Internet]. – Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM584335.pdf>.
4. Assessment report. Kymriah (EMA/462626/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5. Assessment report. YesCarta (EMA/CHMP/481168/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Summary Basis for Regulatory Action – KYMRIAH, DLBCL [Internet]. – Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606836.pdf>.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Tmeny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation*. 2017; 52 (2): 216–221. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Tmeny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation*. 2016; 51 (1): 51–57. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
9. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The lancet oncology*. 2019; 20 (1): 31–42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130 (16): 1800–1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
11. EPAR summary for the public. Holoclar (EMA/6865/2015) [Internet]. – European Medicines Agency, 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/holoclar-epar-summary-public_en.pdf.
12. Summary of product characteristics. Holoclar [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/holoclar-epar-product-information_en.pdf.
13. Assessment report. Zalmoxis (EMA/CHMP/589978/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zalmoxis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. McBlane JW. Preclinical safety evaluation [Internet]. – 2016. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000211287.pdf>.
15. Summary of the risk management plan (RMP) for Holoclar (*ex vivo* expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells) (EMA/26006/2015) [Internet]. – European Medicines Agency, 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/holoclar-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
16. Detela G, Lodge A. EU regulatory pathways for ATMPs: standard, accelerated and adaptive pathways to market authorization. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;13: 205–232. doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.010.
17. EPAR summary for the public. Zalmoxis (EMA/454627/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zalmoxis-epar-summary-public_en.pdf.
18. Summary of product characteristics. Alofisel [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf.
19. Assessment report. Alofisel (EMA/CHMP/64055/2018) [Internet]. – European Medicines Agency, 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/alofisel-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. EPAR summary for the public. Alofisel (darvadstrocel) (EMA/1380/2018) [Электронный ресурс]. – European Medicines Agency, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_en.pdf.
21. Summary of product characteristics. Spherox [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spherox-epar-product-information_en.pdf.
22. EPAR summary for the public. Spherox (EMA/326337/2017) Spherox [Internet]. – European Medicines Agency, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/spherox-epar-summary-public_en.pdf.
23. Summary of risk management plan for Spherox (spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes) [Internet]. – European Medicines Agency. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spherox-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
24. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012; 120 (17): 3615–3624. doi: 10.1182/blood-2011-12-396879.
25. EPAR summary for the public. Strimvelis (EMA/CHMP/249031/2016) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/strimvelis-epar-summary-public_en.pdf.
26. Assessment report. Strimvelis (EMA/CHMP/272303/2016 Rev 1) [Internet]. – European Medicines Agency, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
27. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 2016; 128 (1): 45–54. doi: 10.1182/blood-2016-01-688226.
28. Assessment report. Zynteglo. [Internet]. – European Medicines Agency, 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zynteglo_en.pdf.

- europa.eu/en/documents/assessment-report/zynteglo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. Summary Basis for Regulatory Action. LAVIV® [Internet]. Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723023939/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy-Products/ApprovedProducts/UCM262780.pdf>.
30. Fibrocell Science Inc [Internet]. Available from: http://www.annualreports.com/HostedData/AnnualReportArchive/f/NASDAQ_FCSC_2016.pdf.
31. Pharmaceutical administration and regulations in Japan [Internet]. – Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2017. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf>.
32. Report on the Deliberation Results. HeartSheet [Internet]. – 2015. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000215222.pdf>.
33. Terumo [Internet] – Available from: <http://www.terumo.com/>.
34. Review Report. JACE [Internet]. – 2007. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000223079.pdf>.
35. JACE. To all of our investors [Internet]. – 2013. Available from: <http://www.jpte.co.jp/english/ir/messages/20130626.html>.
36. Report on the Deliberation Results. JACE [Internet]. – 2016. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000223080.pdf>.
37. Report on the Deliberation Results. Temcell [Internet]. – 2015. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000215658.pdf>.
38. Osiris Therapeutics, Inc. [Internet]. Available from: <http://www.osiris.com/>.
39. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015; 148 (7): 1383–1391. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
40. Lee JW, Lee SH, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS et al. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction. *J Korean med sci*. 2014; 29 (1): 23–31. doi: 10.3346/jkms.2014.29.1.23.

*Статья поступила в редакцию 5.11.2019 г.
The article was submitted to the journal on 5.11.2019*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-151-157

ЛОКАЛЬНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Т.Н. Акентьева, Д.К. Шишкива, А.Ю. Бураго, Ю.А. Кудрявцева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние различных видов шовного материала, потенциально пригодных для сердечно-сосудистой хирургии, на результаты оперативного вмешательства в эксперименте. **Материалы и методы.** В работе использовали нить на основе полипропилена «Prolene» 6/0, нити из никелида титана (TiNi) (6/0) и рассасывающийся шовный материал «Monoplus» 6/0 (полидиоксанон). Исследования *in vivo* проводили на крысах-самцах субпопуляции «Wistar». Изучали влияние шовного материала на развитие спаечного процесса в брюшной полости, процесс кальцификации *in vivo*, а также оценивали реакцию компонентов крови при контакте с шовным материалом *in vitro*. **Результаты.** Реакция на шовный материал является негативной, а степень ее выраженности зависит от вида используемого материала. Шовный материал на основе полипропилена вызывает максимальную воспалительную реакцию, что провоцирует массивное спайкообразование. Помимо этого, при подкожной имплантации крысам образцов биоматериала, прошитых нитью «Prolene», были выявлены крупные кальциевые депозиты, как в области шовного материала, так и в толще биоматериала. Шовный материал на основе никелида титана TiNi продемонстрировал высокие гемо- и биосовместимые свойства. Нить «Monoplus» вызывала минимальную воспалительную реакцию и в меньшей степени провоцировала кальцификацию биоматериала. **Заключение.** Полученные результаты доказывают, что шовный материал может оказывать существенное влияние на результаты хирургического вмешательства и может быть одной из причин послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: шовный материал, сердечно-сосудистая хирургия, спайкообразование, кальцификация, гемосовместимость.

LOCAL INFLAMMATORY RESPONSE TO SUTURE MATERIAL IN SURGICAL PRACTICE: EXPERIMENTAL DATA

T.N. Akentyeva, D.K. Shishkova, A.Yu. Burago, Yu.A. Kudryavtseva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Objective: to study the effect of various types of suture materials, potentially suitable for cardiovascular surgery, on experimental surgical outcomes. **Materials and methods.** Polypropylene sutures (Prolene 6/0), titanium nickelide (TiNi) sutures (6/0) and absorbable polydioxanone sutures (Monoplus 6/0) were used in the study. Male Wistar rats were used for *in vivo* studies. The effect of suture materials on abdominal adhesions was studied. *In vivo* calcification process was examined, and response of blood components in contact with suture materials was also assessed *in vitro*. **Results.** There is a negative inflammatory response to suture materials. The severity of this response depended on the type of material used. Polypropylene sutures demonstrated the most severe inflammatory response provoking massive adhesion formation. In addition, large calcium deposits were found both in the suture area and in the thickness of the biomaterial, stitched with prolene and implanted subcutaneously in the rats. Titanium nickelide sutures showed high hemocompatibility and biocompatibility. The Monoplus sutures caused minimal inflammatory response and provoked calcification of the biomaterial to a lesser degree. **Conclusion.** The suture material could have significant effects on surgical outcomes and could cause postoperative complications.

Keywords: suture material, cardiovascular surgery, adhesion, calcification, hemocompatibility.

Для корреспонденции: Кудрявцева Юлия Александровна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6. Тел. (3842) 64-42-38. E-mail: kudrua@kemcardio.ru

Corresponding author: Yulia Kudryavtseva. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Tel. (3842) 64-42-38. E-mail: kudrua@kemcardio.ru

ВВЕДЕНИЕ

Среди нерешенных проблем в сердечно-сосудистой хирургии остаются осложнения, тесно связанные с качеством используемого шовного материала [1–5]. Поскольку тканевая реакция на шовный материал схожа с реакцией на имплантацию инородного тела, то закономерно, что неудовлетворительное качество нитей может привести к послеоперационным осложнениям. После контакта шовного материала с окружающими тканями разворачивается классическая патофизиологическая реакция на инородное тело, суть которой заключается в воспалительной реакции [6, 7]. Интенсивность данной реакции, ее последствия во многом зависят от химического состава и структуры шовного материала [1, 3, 6]. При использовании шовного материала в сосудистой хирургии уже через несколько минут после наложения анастомоза, на границе «протез – артерия пациента», сорбируется большое количество белков крови, таких как альбумины, γ -глобулины, фибриноген [7–9]. Далее следует активация коагуляционной системы и системы комплемента, что в дальнейшем может привести к тромбообразованию и асептическому воспалению [7, 8].

В России с каждым годом увеличивается количество реконструктивных операций на различных сосудистых бассейнах, и в частности, отмечается значительный рост артериальных реконструкций. Общее количество повторных операций в 2016 году значительно превысило число таковых в предыдущих годах и составило 71 810, что на 20% больше, чем в 2014 году, и на 26%, чем в 2012 г. [9, 10]. Наиболее частым осложнением данных операций является тромбоз сосудистого протеза. К причинам, способствующим образованию тромба в зоне анастомоза, можно отнести повреждение стенок сосуда, особенно интимы, а также наличие хирургического шовного материала, выступающего в просвет сосуда, который способен лишь усугублять эту ситуацию [11, 12]. В связи с этим к швальным материалам, контактирующим непосредственно с кровью, предъявляют особые требования – они не должны оказывать отрицательное воздействие на кровь и ее компоненты, т. е. должны быть максимально гемосовместимыми.

В сердечно-сосудистой хирургии применяют рассасывающиеся и нерассасывающиеся шовные материалы, но наиболее часто используется шовный материал из группы полиолефинов – полипропилен, который считается высоконертким и прочным. В то же время некоторые исследователи приводят данные о том, что полипропиленовые нити способны вызывать местную асептическую воспалительную реакцию, которая может переходить в хронический воспалительный процесс в зоне сосудистого анастомоза и являться причиной развития гиперплазии неоинтимы [4, 5].

Помимо развития гиперплазии неоинтимы существует целый ряд жизнеугрожающих осложнений после хирургического вмешательства на сердечно-сосудистой системе. К ним можно отнести такие процессы, как кальцификация и спайкообразование, которые также являются результатом хронического воспаления в области оперативного вмешательства [13]. При изучении отдаленных результатов применения клапаносодержащих биологических кондукторов были отмечены признаки кальцификации по линии фиксации биопротезов, что свидетельствует о возможном влиянии шовного материала на процесс минерализации [14]. Помимо всего вышеупомянутого шовный материал может вызывать выраженный спаечный процесс в средостении, который, в свою очередь, может приводить к спаиню сердца и крупных магистральных сосудов с задней поверхностью грудины. Данное осложнение в сердечно-сосудистой хирургии значительно увеличивает риск серьезных осложнений в случае повторной операции [15, 16].

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния биодеградируемого и небиодеградируемого шовного материала на развитие послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использовали нить на основе полипропилена «Prolene» 6/0 (Ethicon, США), которая наиболее часто используется в сердечно-сосудистой хирургии. В сравнении оценивали свойства рассасывающегося шовного материала из полидиоксанона «Monoplus» 6/0 (B. Braun, Германия), рекомендованного для применения в детской сердечно-сосудистой хирургии [2].

Исследования *in vivo* проводили на крысах-самцах субпопуляции «Wistar», по 10 животных в каждой группе. Все манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным наркозом изофлурана (2,0%) в условиях чистой операционной согласно Межгосударственному стандарту, Руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными, с соблюдением Правил содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами ГОСТ 33216-2014, а также с соблюдением правил оборудования помещений и организации процедур ГОСТ 33215-2014.

Моделирование спаечного процесса

Для изучения роли шовного материала в развитии спаечного процесса на париетальную сторону брюшины животных (весом 200–250 г) в стерильных условиях накладывали 3–4 стежка рассасывающимся и нерассасывающимся шовным материалом. Животных выводили из эксперимента через 7, 14 и 28 суток. Удаленные комплексы «брюшина – шовный материал – спайка» были исследованы методом све-

товой микроскопии Axio Imager.A1 (Zeiss, Германия). Окраску гистологических препаратов осуществляли гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Моделирование процесса ускоренной кальцификации

Моделирование кальцификации осуществляли с использованием створок аортального клапана свиньи, консервированных диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ), на которые накладывали несколько стежков исследуемыми шовными материалами. После этого образцы биоматериала имплантировали в подкожные карманы крысам (весом 55–65 г) на 60 суток. Количество кальция в удаленных образцах определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре Lambda-5100 (PerkinElmer, США) и рассчитывали на 1 мг сухой ткани. Структуру биоматериала после подкожной имплантации изучали методом световой микроскопии, с окраской гистологических препаратов гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Моделирование системного кровотока *in vitro*

Реакцию компонентов крови при контакте с шовным материалом оценивали в эксперименте *in vitro*. Для этого сегменты внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, консервированные ДЭЭ, сшивали шовным материалом на основе полипропиlena и полидиоксанона (формировали сосудистый анастомоз). Далее образцы анастомозов ($L = 6$ см; $d = 4$ мм) закрепляли на штуцерах магистралей многоканального перистальтического насоса 205CA (Watson-Marlow, Англия). Магистрали с фиксированными образцами заполняли свежей цитратной донорской кровью. Скорость циркуляции крови составила 0,04 л/мин при температуре 37 °C, время контакта – 30 мин. Микроскопическую оценку зоны анастомоза после контакта с кровью изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония). Для этого на поверхность исследуемых образцов методом ионного распыления наносили золото-пallадиевое покрытие, используя вакуумный пост EmitechSC 7640 (QuorumTechnologies, Англия).

Обработку количественных данных осуществляли общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладной программы для обработки медицинской и биологической информации «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., USA). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. В группах наблюдали распределение, отличное от нормального ($p < 0,01$). Данные представлены как среднее значение и ошибка среднего. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с

помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопическое описание

Через 7 суток после оперативного вмешательства в брюшной полости животных были сформированы спайки, плотно прилегающие к шовному материалу. Спайки соответствовали фазе молодых сращений и имели рыхлую структуру. Наиболее выраженная воспалительная реакция окружающих тканей была отмечена при использовании полипропиленовой нити – спайки имели более плотную структуру, разделялись только острым способом (рис. 1, а). Значительно меньшую воспалительную реакцию наблюдали при использовании биодеградируемой нити «Monoplus» (рис. 1, б). Спаечный процесс при использовании нити из полидиоксанона менее выражен во всей исследуемой группе. Спайки имели пленчатую, некогезионную структуру, отделить которые можно было тупым разделением.

Макроскопическое исследование удаленных створок, консервированных ДЭЭ и прошитых нитями «Prolene» и «Monoplus», показало наличие кальциевых отложений в толще биоматериала. Кальцификацию наблюдали во всех опытных образцах, однако размеры кальцинатов варьировали и зависели от вида используемого шовного материала. В интактных образцах, консервированных ДЭЭ (контроль), кальций отсутствовал, что свидетельствует о том, что именно шовный материал стал причиной обызвествления опытных образцов.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование удаленных фрагментов показало, что вокруг нитей образовалось большое количество грануляционной ткани, была отмечена массивная лимфоцитарная инфильтрация с образованием сосудов. На гистологических срезах были обнаружены гладкомышечные клетки. Особенностью характерна данная картина при использовании нитей «Prolene» (рис. 2, а). Коллагеновые волокна были фрагментированы, имели рыхлую фиброзную капсулу с большим количеством капилляров, что свидетельствует о выраженному воспалительному процессе вокруг шовного материала. Применение биодеградируемых нитей на основе полидиоксанона позволило минимизировать разрушение коллагеновых волокон и уменьшить количество воспалительных клеток в периличатурной зоне (рис. 2, б).

При микроскопическом исследовании ткани створок были выявлены крупно- и мелкогранулярные отложения кальция, в основном в периличатурной зоне. Окраска образцов гематоксилин-эозином подтвер-

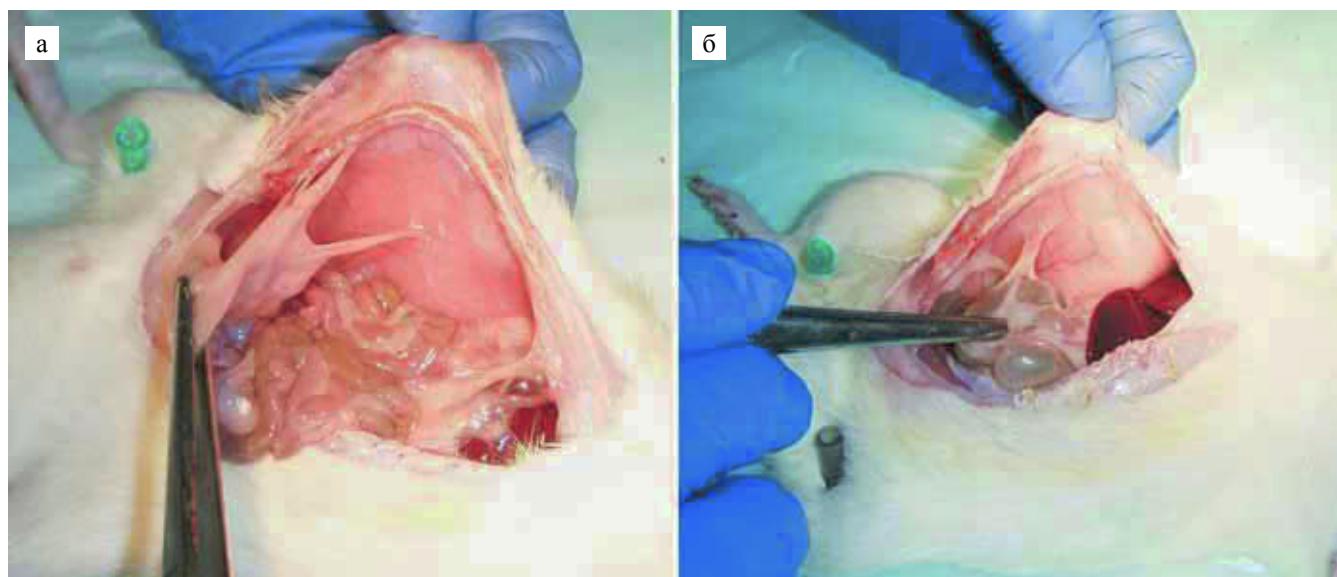


Рис. 1. Интенсивность спайкообразования после использования различного шовного материала: а – Prolene; б – Monoplus

Fig. 1. The rate of adhesion formation after using a different suture material: a – Prolene; б – Monoplus

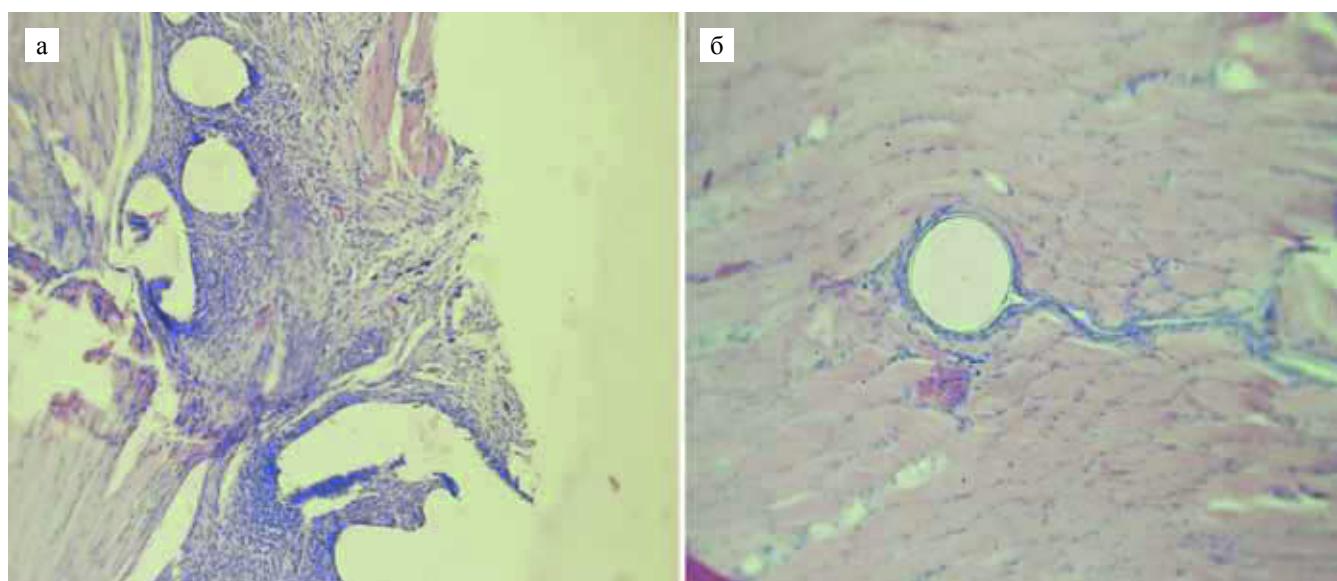


Рис. 2. Гистологические срезы комплексов «спайка–брюшина», сформированные при использовании различного шовного материала: а – Prolene; б – Monoplus. Окраска гематоксилином–эозином, $\times 200$

Fig. 2. Histological sections of the adhesion-peritoneum following the use of different suture material: a – Prolene; б – Monoplus. Stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$

дила наличие фосфорнокислого кальция. В образцах, прошитых нитью «Monoplus», были выявлены мелкозернистые отложения кальция, преимущественно вокруг шовного материала и в спонгиозном слое (рис. 3, б). За пределами кальцинатов коллагеновые волокна сохраняли извитость и компактное расположение. При использовании нити «Prolene» были выявлены крупные кальциевые депозиты, как в области шовного материала, так и в толще биоматериала (рис. 3, а). При крупных кальциевых отло-

жениях коллагеновые волокна приобретали рыхлое расположение, местами были фрагментированы.

Количественная оценка уровня кальция в эксплантированных образцах

Через 2 месяца после имплантации количественное определение уровня кальция в исследуемых образцах подтвердило, что использование полипропиленовой нити в значительной мере провоцирует накопление кальция в биоматериале. В образцах, вы-

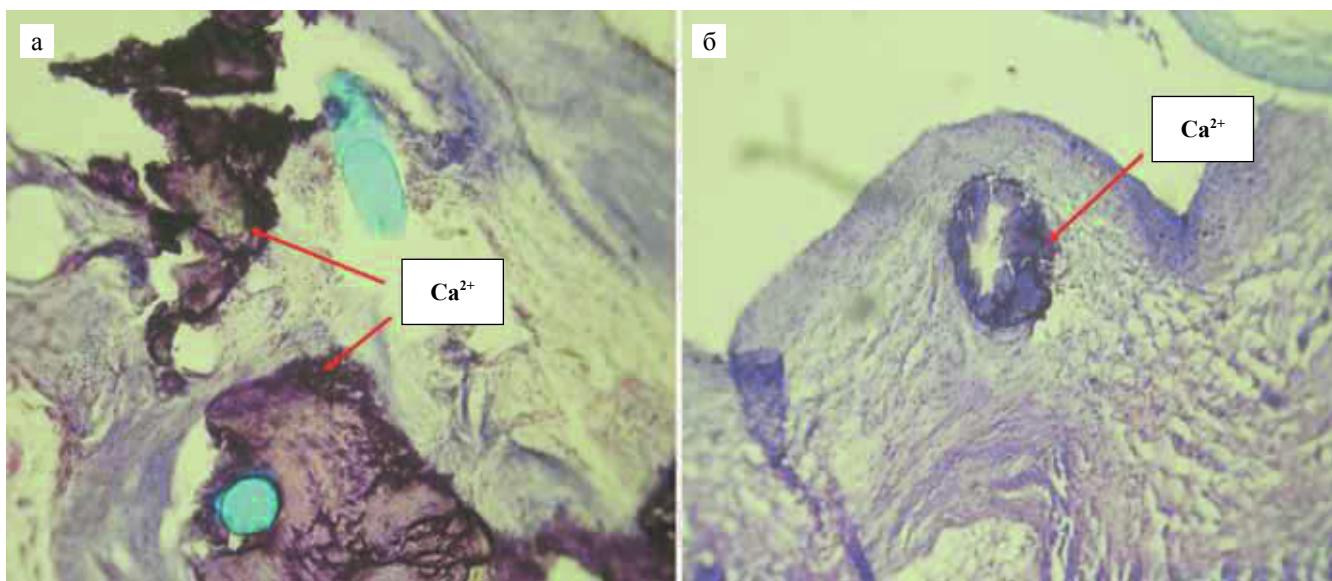


Рис. 3. Формирование кальцификатов вокруг шовного материала: а – Prolene; б – Monoplus. Окраска препаратов гематоксилином-эозином, $\times 200$

Fig. 3. Formation of calcification around retained suture material: а – Prolene; б – Monoplus. Stained with hematoxylin-eosin, $\times 200$

полненных нитью «Prolene» уровень кальция был равен $151,2 \pm 4,8$ мг/г, при этом в контрольных образцах створок, консервированных ДЭ без швного материала, уровень кальция незначительно превысил метаболический и составил $2,4 \pm 0,35$ мг/г ($p < 0,05$). При использовании швного материала «Monoplus» уровень кальция в биоматериале был значительно ниже, чем при использовании нити «Prolene», и составил $36,0 \pm 3,1$ мг/г ($p < 0,05$).

Сканирующая электронная микроскопия

При исследовании зоны анастомозов после контакта с кровью, выполненных двумя видами швных материалов методом сканирующей электронной микроскопии, была обнаружена заметная разница в структуре белковых отложений. Полученные данные после 30 мин контакта образцов с кровью показали, что в области анастомозов появляются отложения белков с форменными элементами крови. При использовании нити «Prolene» белковые отложения были наиболее массивны, с рыхлой и грубой структурой (рис. 4, а). Анастомоз, выполненный нитью на основе полидиоксанона, имел менее рыхлые белковые отложения (рис. 4, б).

Наиболее четко выражены различия в реакции клеточных элементов крови на швный материал при увеличении в 500 раз (рис. 5). На поверхности и в окружении полипропиленовой нити выявлены значительные скопления фибрина и эритроцитов, которые частично трансформированы в сфероциты и эхиноциты (рис. 5, а). Изменение дисковидной формы эритроцита в сфероцит или эхиноцит обусловле-

но негативным воздействием, в частности, реакцией эритроцитов на инородное тело, при этом трансформированная мембрана измененного эритроцита имеет склонность к гемолизу [19].

На поверхности нити из полидиоксанона наблюдали тонкую сеть фибриновых волокон, на которой адгезированы эритроциты, частично трансформированные в эхиноциты и сфероциты (рис. 5, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ двух видов хирургического швного материала показал преимущество биодеградируемой нити перед нитью из полипропиленена. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых было показано, что полипропиленовая нить вызывала более интенсивную воспалительную реакцию по сравнению с биодеградируемым швным материалом [2, 13, 18]. Выраженный спаечный процесс, кальцификация, трансформация эритроцитов в эхиноциты, спровоцированные швным материалом на основе полипропиленена, свидетельствуют о негативном влиянии нити. Трансформация эритроцитов в эхиноциты свидетельствует о низких гемосовместимых свойствах полипропиленовой нити, поскольку подобные изменения эритроцитов наблюдаются в основном при обширных хирургических вмешательствах [19] и могут привести к нарушениям агрегационных характеристик крови, увеличивая ее вязкость, и как следствие, увеличивают риск тромбоза зоны сосудистого анастомоза.

Применение биодеградируемого швного материала на основе полидиоксанона привело к меньшей

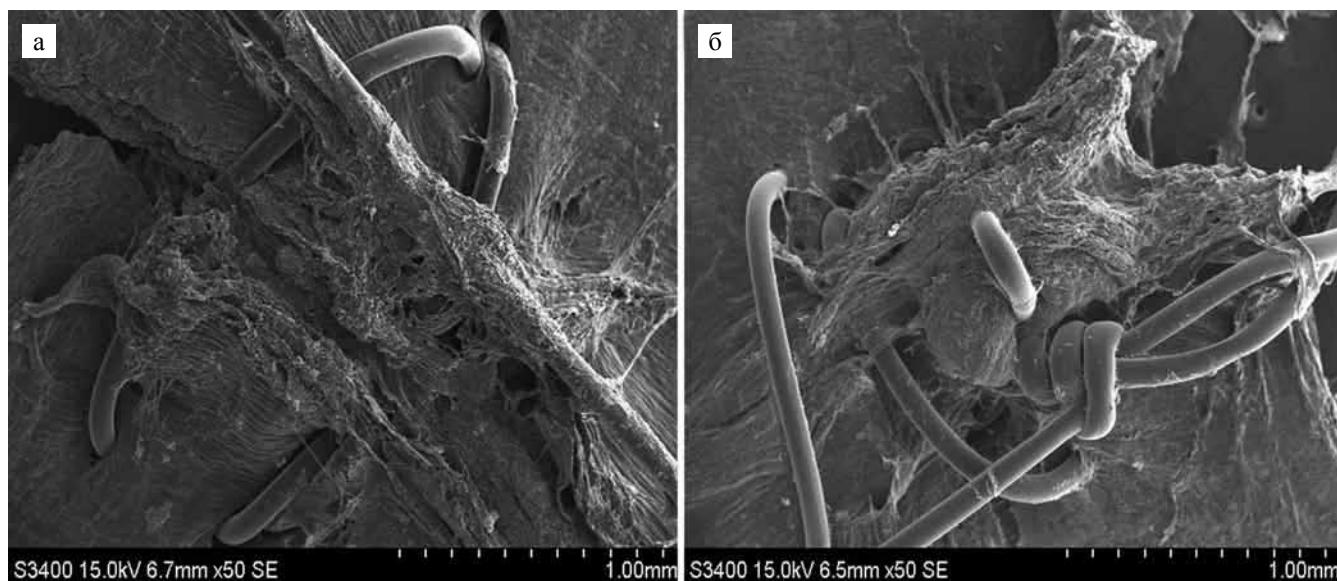


Рис. 4. Сканирующая электронная микроскопия зоны анастомоза, выполненного: а – Prolene; б – Monoplus, ×50

Fig. 4. Scanning electron microscopy of anastomotic sutures: a – Prolene; б – Monoplus, ×50

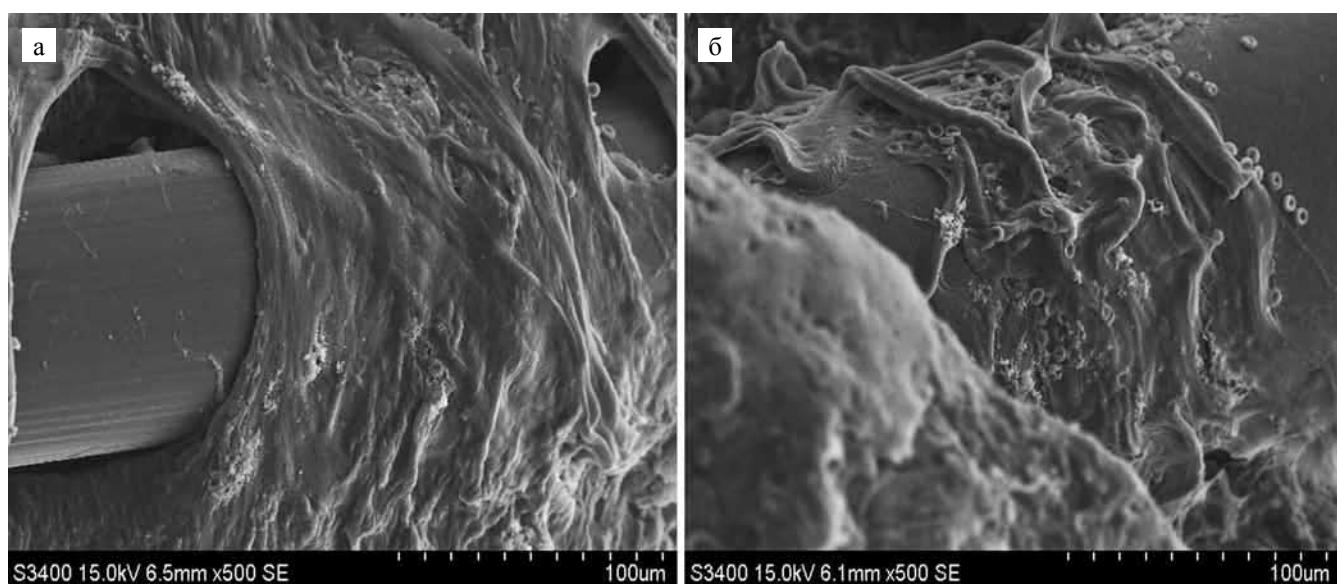


Рис. 5. Сканирующая электронная микроскопия зоны анастомоза, выполненного: а – Prolene; б – Monoplus, ×500

Fig. 5. Scanning electron microscopy of anastomotic sutures: a – Prolene; б – Monoplus, ×500

воспалительной реакции, и как следствие, меньшему кальцинированию тканей в периличатурной зоне. Спаечный процесс, в основе которого лежит травмирование тканей, а также реакция на шовный материал, показал существенное преимущество биодеградируемого шовного материала перед полипропиленовой нитью. Оценка влияния нити «Monoplus» на сорбцию белка в зоне сосудистого анастомоза не продемонстрировала значительных преимуществ перед полипропиленовой нитью, тем не менее отсутствие трансформированных форменных элементов

крови свидетельствует о более высоких гемосовместимых свойствах нитей из полидиоксанона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что реакция на шовный материал является негативной, а степень ее выраженности зависит от вида используемого материала. Наиболее яркую воспалительную реакцию продемонстрировал шовный материал на основе полипропиленена, при том что именно полипропиленовая нить широко используется в сердечно-сосудистой хирургии. Полипропиленовая

нить также значительно усиливает воспалительную реакцию, спайкообразование и кальцификацию окружающих тканей. Биодеградируемый шовный материал на основе полидиоксанона продемонстрировал значительные преимущества перед полипропиленовой нитью. Нить «Monoplus» вызывает меньшую воспалительную реакцию, кальцификацию и спайкообразование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Holzheimer RG. Adverse events of sutures: possible interactions of biomaterials? *Eur J Med Res.* 2005; 10 (12): 521–526.
2. Gasbarro V, Traina L, Mascoli F, Coscia V, Buffone G, Grande Ret al. Absorbable suture material in carotid surgery. *Vasa.* 2015; 44 (6): 451–457. doi: 10.1024/0301-1526/a000468.
3. Lock AM, Gao R, Naot D, Coleman B, Cornish J, Musson DS. Induction of immune gene expression and inflammatory mediator release by commonly used surgical suture materials: an experimental *in vitro* study. *Patient Saf Surg.* 2017; 11: 16. doi: 10.1186/s13037-017-0132-2.
4. Белоярцев ДФ, Талыбыл ОЛ, Волков СК. Состояние бифуркации сонной артерии после операции с применением рассасывающегося шовного материала. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015; 21 (4): 192–197. Beloyarcev DF, Talybly OL, Volkov SK. Sostoyanie bifurkacii sonnoj arterii posle operacii s primeneniem rassasyvayushchegosya shovnogo materiala. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2015; 21 (4): 192–197.
5. Bae S, DiBalsi MJ, Meilinger N, Zhang C, Beal E, Korneva G, et al. Heparin-eluting Electrospun Nanofiber Yarns for Antithrombotic Vascular Sutures. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2018; 10 (10): 8426–8435. doi: 10.1021/acsmi.7b14888.
6. Selvi F, Cakarer S, Can T, Kirli Topcu Sı, Palancioglu A, Keskin B et al. Effects of different suture materials on tissue healing. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2016; 50 (1): 35–42. doi: 10.17096/jiufd.79438.
7. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20 (2): 86–100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
8. Moore LB, Kyriakides TR. Molecular Characterization of Macrophage-Biomaterial Interactions. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 865: 109–122. doi: 10.1007/978-3-319-18603-0_7.
9. Кудрявцева ЮА, Зинченко СС, Журавлева ИЮ, Иванов СВ, Барбараши ЛС. Сорбционные и контактно-активационные свойства зоны анастомоза «биопротез–артерия»: влияние шовного материала (сообщение II). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 14 (1): 113–117. Kudryavceva YuA, Zinchenko SS, Zhuravleva IYu, Ivanov SV, Barbarash LS. Sorpcionnye i kontaktno-aktivacionnye svojstva zony anastomozza «bioprotez–arteriya»: vliyanie shovnogo materiala (soobshchenie II). *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2008; 14 (1): 113–117.
10. Покровский АВ, Ивандаев АС. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. *Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов.* 2017: 5. Pokrovskij AV, Ivandaev AS. Sostoyanie sosudistoj hirurgii v Rossii v 2016 godu. *Rossijskoe obshchestvo angiologov i sosudistyh hirurgov.* 2017: 5.
11. Thevenot P, Hu W, Tang L. Surface chemistry influences implant biocompatibility. *Curr Top Med Chem.* 2008; 8 (4): 270–280. doi: 10.2174/156802608783790901.
12. Курьянов ПС, Разуваев АС, Вавилов ВН. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 14 (4): 146–151. Kur'yanov PS, Razuvaev AS, Vavilov VN. Giperplaziya intimy v zone sosudistogo anastomoza. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2008; 14 (4): 146–151.
13. Kastellorizios M, Tipnis N, Burgess DJ. Foreign Body Reaction to Subcutaneous Implants. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 865: 93–108. doi: 10.1007/978-3-319-18603-0_6.
14. Латыпов АК. Клинико-функциональная оценка биологических клапаносодержащих кондуктов в постоперационном периоде у детей: дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005, 23 с. Latypov AK. Kliniko-funktional'naya ocenka biologicheskikh klapanosoderzhashchih konduitov v posleoperacionnom periode u detej. [Dissertation]. Novosibirsk, 2005, 23.
15. Krane M, Bauernschmitt R, Hiebinger A, Wottke M, Voss B, Badiu CC et al. Cardiac reoperation in patients aged 80 years and older. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (5): 1379–1385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.045.
16. Свободов АА, Зеленикин МА. Способ безопасной рестернотомии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2008; 1: 66–67. Svobodov AA, Zelenikin MA. Sposob bezopasnoj resternotomii. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2008; 1: 66–67.
17. Гюнтер ВЭ, Ходоренко ВН, Чекалкин ТЛ, Олесова ВН, Дамбаев ГЦ, Сысолятин ПГ и др. Медицинские материалы с памятью формы. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Т. 1. Томск, 2011, 534 с. Gyunter VEh, Hodorenko VN, Chekalkin TL, Olesova VN, Dambaev GC, Sysolyatin PG i dr. Medicinskie materialy s pamyat'yu formy. Medicinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. T. 1. Tomsk, 2011, 534.
18. Ye X, Wang Z, Zhang X, Zhou M, Cai L. Hemocompatibility research on the micro-structure surface of a bionic heart valve. *Biomed Mater Eng.* 2014; 24 (6): 2361–2369. doi: 10.3233/BME-141049.
19. Shen X, Su F, Dong J, Fan Z, Duan Y, Li S. In vitro biocompatibility evaluation of bioresorbable copolymers prepared from L-lactide, 1, 3-trimethylene carbonate, and glycolide for cardiovascular applications. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2015; 26 (8): 497–514. doi: 10.1080/09205063.2015.1030992.

Статья поступила в редакцию 6.12.2018 г.
The article was submitted to the journal on 6.12.2018

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОКСИРЕДОКСИНА ДЛЯ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА КРЫСЫ

*Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов², М.Г. Шарапов⁴, Н.С. Буненков³, Н.П. Можейко¹,
Р.Г. Гончаров⁴, Е.Е. Фесенко⁴, В.И. Новоселов⁴*

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

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Институт биофизики клетки Российской академии наук ФИЦ ПНЦБИ РАН, Пущино, Российская Федерация

Пероксиредоксин 6 (Prx6) является антиоксидантным ферментом человеческого организма, выполняющим в клетке ряд важных функций. Prx6 восстанавливает широкий спектр перекисных субстратов, благодаря чему играет ведущую роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клеток млекопитающих. Помимо пероксидазной активности Prx6 содержит в себе каталитический центр фосфолипазы А2, и таким образом, принимает участие в метаболизме фосфолипидов мембран. Благодаря пероксидазной и фосфолипазной активности Prx6 участвует в передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов, способствуя запуску регенерационных процессов в клетке, подавлению апоптоза и активации пролиферации клеток. С учетом выполняемых функций Prx6 способен эффективно бороться с окислительным стрессом, вызванным различными факторами, в том числе при ишемически-реперфузионных поражениях. На модели гетеротопической трансплантации сердца крысы показан кардиопротекторный эффект экзогенного рекомбинантного Prx6, введенного перед пересадкой и последующей реперфузией сердца. Продемонстрировано, что экзогенный Prx6 уменьшает тяжесть ишемически-реперфузионного поражения сердца и способствует нормализации его структурного – функционального состояния при гетеротопической трансплантации. Применение рекомбинантного Prx6 может быть эффективным подходом в предупреждении / купировании ишемически-реперфузионных поражений сердца, а также для сохранения изолированного сердца при трансплантации.

Ключевые слова: ишемия – реперфузия, пероксиредоксин, гетеротопическая трансплантация сердца.

USE OF PEROXIREDOXIN FOR PRECONDITIONING OF HETEROtopic HEART TRANSPLANTATION IN A RAT

*N.V. Grudinin¹, V.K. Bogdanov², M.G. Sharapov⁴, N.S. Bunenkov³, N.P. Mozheiko¹,
R.G. Goncharov⁴, E.E. Fesenko⁴, V.I. Novoselov⁴*

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

² Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Institute of Cell Biophysics, Puschino–Moscow, Russian Federation

Peroxiredoxin 6 (Prdx6) is an antioxidant enzyme in the human body that performs a number of important functions in the cell. Prdx6 restores a wide range of peroxide substrates, thus playing a leading role in maintaining redox

Для корреспонденции: Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignev.religa@mail.ru

Corresponding author: Nikita Grudinin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignev.religa@mail.ru

homeostasis in mammalian cells. In addition to peroxidase activity, Prdx6 has an activity of phospholipase A2, thus taking part in membrane phospholipid metabolism. Due to its peroxidase and phospholipase activity, Prdx6 participates in intracellular and intercellular signal transmission, thereby facilitating the initiation of regenerative processes in the cell, suppression of apoptosis and activation of cell proliferation. Given the functions performed, Prdx6 can effectively deal with oxidative stress caused by various factors, including ischemia-reperfusion injury. On an animal model of rat heterotopic heart transplantation, we showed the cardioprotective potential of exogenous recombinant Prdx6, introduced before transplantation and subsequent reperfusion injury of the heart. It has been demonstrated that exogenous Prdx6 effectively alleviates the severity of ischemia-reperfusion injury of the heart by 2–3 times, providing normalization of its structural and functional state during heterotopic transplantation. The use of recombinant Prdx6 can be an effective approach in preventing/alleviating ischemia-reperfusion injury of the heart, as well as in maintaining an isolated heart during transplantation.

Keywords: *ischemia-reperfusion injury, peroxiredoxin, heterotopic heart transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем кардиохирургии и трансплантологии является ишемически-реперфузионное поражение миокарда [13, 14, 16, 18]. Нарушение нормального кровотока и несоответствие потребности и доставки кислорода к тканям запускают каскад патологических ишемических процессов, приводящих к образованию активных форм кислорода (АФК) и нарушению структурно-функциональной целостности метаболических активных тканей. Восстановление тока крови (реперфузия), насыщенной кислородом, к ишемизированным тканям приводит к еще большему росту уровня АФК, развитию окислительного стресса и усугубляет поражение тканей миокарда [16, 17]. Это грозное осложнение возникает практически всегда, и варьировать может лишь уровень возникающих повреждений. Сегодня число доказанных и эффективных подходов к снижению повреждающего действия реперфузии крайне мало [12, 15].

Так как патогенез ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП) связан с окислительным стрессом, основным направлением в терапии может стать снижение концентрации АФК в пострадавших тканях с помощью антиоксидантных препаратов [1, 4].

Среди множества ферментов антиоксидантного действия наибольший интерес представляет семейство пероксидоксинов (Prx) [5]. Prx играют важную роль в поддержании редокс-гомеостаза в организме млекопитающих. Как правило, их уровень увеличивается при окислительном стрессе, что способствует нормализации уровня АФК в ишемизированных тканях. Среди семейства пероксидоксинов Prx6 характеризуется наиболее широким спектром нейтрализуемых перекисных субстратов органической и неорганической природы, включая алкилгидрокрексины, пероксины фосфолипидов, долгоживущие радикалы белков, пероксинитрит и т. д. [7]. Учитывая роль Prx6 в защите тканей от неблагоприятного воздействия, следует изучить возможность использо-

вания Prx6 в трансплантологии с целью улучшения сохранности донорских органов.

Цель – оценить возможность применения пероксидоксина (Prx6) как средства для повышения устойчивости (прекондиционирования) миокарда к ИРП.

ЗАДАЧИ

На биологической модели гетеротопической трансплантации сердца крысы сравнить степень повреждения донорского сердца по концентрации тропонина I, нарушениям ритма и сократимости миокарда, а также оценить морфологию миокарда в группе животных, получавших Prx6, и без Prx6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовали разнополых крыс линии Вистар весом 250 г. Программа экспериментов была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике. Опыты проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU.

Все крысы были разделены на 2 группы по 20 животных в каждой. В группе 1 (контрольная группа) животным-реципиентам пересажены 20 сердец животных-доноров по методике гетеротопической трансплантации. В группе 2 животным-реципиентам выполнена гетеротопическая трансплантация сердца от 20 животных-доноров с введением Prx6 на этапе реперфузии.

Рекомбинантный Prx6 был получен в лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки Российской академии наук по ранее описанной методике [19].

Модель гетеротопической пересадки сердца крысы включала стадии наркотизации донора, экскрессии сердца, хранения сердца в растворе Кустодиол, наркотизации реципиента, пересадки донорского сердца на брюшную аорту реципиента, ушивания раны и выведения реципиента из наркоза. Проопе-

рированных животных помещали в виварий под наблюдение на 24 часа. Крыс содержали в стандартных клетках с грелкой и обеспечением воды *ad libitum* в условиях 12-часового цикла дня и ночи. Спустя 24 часа после операции производили забой животного для гистологического исследования состояния тканей миокарда.

Стадия эксплантации сердца. После обработки операционного поля раствором антисептика выполняли полную срединную лапаротомию, выделение нижней полой вены (НПВ) и брюшной аорты из окружающих тканей ниже почечных артерий. В НПВ вводили 20 ЕД раствора гепарина, после чего на место вколя накладывали микроклипсу для предупреждения кровотечения. Следом проводили канюляцию аорты катетером 22G и начинали непрерывную перфузию кардиоплегическим раствором Кустодиол объемом 100 мл через инфузионный насос в течение 7 минут. С целью декомпрессии правых и левых отделов выполнялось пересечение НПВ и левых легочных вен. После начала кардиоплегии выполняли срединную стернотомию, разведение краев раны расширителем. Сердце донора обкладывали льдом. По окончании кардиоплегии начинали эксплантацию сердца. Для этого поэтапно выделяли и перевязывали сначала нижнюю и верхнюю полые вены, затем аорту и легочный ствол. Аорту пересекали на уровне отхождения брахиоцефального ствола, легочный ствол – на уровне бифуркации. Легочные вены лигировали единым блоком. Нижнюю и верхнюю полые вены лигировали раздельно.

После эксплантации донорское сердце помещали в стерильную емкость с раствором Кустодиол, емкость обкладывали льдом и далее хранили при температуре +4 °C до имплантации в течение 4 часов. Общее время ишемии составляло 5 часов.

Наркотизацию реципиента проводили аналогично наркотизации донора.

Пересадка донорского сердца на брюшную аорту реципиента. После наркотизации крысы выполняли полную срединную лапаротомию, петли тонкой кишки выводили влево по отношению к операционной ране и накрывали влажной марлевой салфеткой для предупреждения высыхания. Края раны разводили ретрактором, выделяли аорту и нижнюю полую вену в инфраrenalном отделе. Прошивали поясничные ветви, в среднем 3–4 постоянные ветви. После перевязки поясничных вен и мобилизации сосудов вводили раствор гепарина 20 ЕД в нижнюю полую вену, на место вколя накладывали микроклипсу. Через несколько минут накладывали сосудистый зажим на нижнюю полую вену и аорту в проксимальном и дистальном направлении. Аорту реципиента рассекали продольно, просвет аорты промывали гепаринизи-

рованным физиологическим раствором для удаления крови из просвета. Трансплантат сердца помещали в брюшную полость, накладывали анастомоз «конец в бок» атравматической иглой 10/0 на колющей игле. Затем продольно вскрывали полую вену реципиента и накладывали анастомоз «конец в бок» между нижней полой веной реципиента и легочной артерией донора аналогичным швовым материалом. После выполнения анастомозов антеградно вводили Ртх6 в расчетной дозе 3 мг, снимали дистальный зажим, заполняя донорское сердце кровью. В аорте донора делали прокол иглой 10/0 для предупреждения воздушной эмболии. Далее снимали проксимальный зажим. Восстановление сердечной деятельности происходило спонтанно. При нарушениях ритма имплантированного сердца применяли электростимуляцию (ЭКС) кардиостимулятором ЭКСН-4М с частотой сердечных сокращений 110 ударов в минуту и амплитудой 6 мА. После контроля гемостаза петли тонкой кишки возвращали в брюшную полость, на переднюю брюшную стенку накладывали шелковые швы 6/0 (отдельно на апоневроз). Кожу зашивали непрерывным швом лавсаном 5/0 и обрабатывали антисептиком. После прекращения подачи ингаляционного анестетика выводили животное из наркоза в течение 5 минут. Затем реципиента помещали в стандартную клетку с грелкой и доступом к воде.

Для оценки эффективности Ртх6 как средства для повышения устойчивости миокарда к ИРП анализировали следующие показатели:

- время до спонтанного восстановления ритма, интенсивности сердечной деятельности и кинетики миокарда;
- концентрацию ТnI в крови.

Также выполняли гистологическое исследование, включающее окраску препаратов миокарда по Массону и гематоксилином/эозином.

Оценку спонтанного восстановления сердечно-го ритма проводили по времени от момента снятия проксимального и дистального зажимов и пуска кровотока на участке имплантации донорского сердца до появления электрической активности сердца и визуальных признаков сокращения миокарда, а также по длительности требовавшейся временной ЭКС. Для подтверждения полученных данных проводился ЭКГ – мониторинг в I стандартном отведении. Наложение 4 электродов проводилось на окружающие ткани вокруг трансплантата. В дополнение к объективным методам контроля интенсивность сердечной деятельности и кинетику миокарда определяли путем интраоперационной пальпаторной оценки силы сердечных сокращений на левом желудочке (высокая/низкая) и общего наполнения камер трансплантата (высокое/низкое).

Определение концентрации TnI выполняли через 60 минут после начала реинфузии и через 24 часа от момента трансплантации и восстановления кровообращения. Концентрацию TnI регистрировали на анализаторе i-Stat System (Abbott Point of Care, USA) с использованием картриджей для анализа TnI (Abbott Point of Care, USA). Исходная концентрация TnI не превышала 0,01 нг/мл, что соответствует норме.

Изъятие трансплантата для гистологических исследований проводили через 24 часа от момента трансплантации. Для проведения гистологических исследований образцы миокарда фиксировали в 10% растворе формальдегида. Фотографии гистологических срезов получены на микроскопе Carl Zeiss Axio lab A1.

Статистическая обработка данных

Все исследуемые параметры проверялись на нормальность распределения [11]. В случае нормального

распределения для сравнения групп использовался t-тест, в случае распределения, отличающегося от нормального, применяли тест Манна–Уитни [10]. Качественные показатели сравнивали с помощью точного теста Фишера. Статистическая обработка данных и построение графиков выполнены с помощью лицензионного программного обеспечения SAS Enterprise Guide 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовые характеристики оперативного вмешательства и интраоперационные показатели представлены в таблице.

Сократительная активность пересаженного сердца

Сократительная активность и показатели электрической активности миокарда были лучше в группе 2 (табл., рис. 1).

Таблица
Базовые характеристики оперативного вмешательства и интраоперационные показатели

Baseline characteristic of procedure and intraoperative parameters

	Группа 1, n = 20	Группа 2, n = 20	p
Вес животных, г	250 ± 7	250 ± 8	1
Длительность операции, мин	62,4 ± 5,2	71,4 ± 5	0,003
Длительность эксплантации, мин	13,8 ± 1,5	14,3 ± 1,7	0,5
Длительность ишемии трансплантата, мин	305,3 ± 3,6	304,9 ± 2,7	0,8
Длительность перфузии трансплантата Кустодиолом, мин	7	7	1
Объем Кустодиола для перфузии трансплантата, мл	100	100	—
Сократительная активность миокарда, %			
высокая	0	90	
средняя	30	0	0,0001
низкая	70	10	

Примечание. Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реинфузии. После знака «±» указано стандартное отклонение.

Note. Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. There is standard deviation after «±».

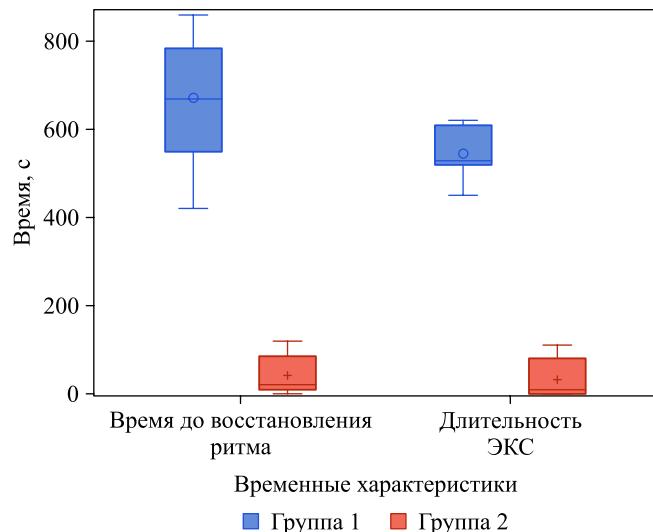


Рис. 1. Время до восстановления собственного ритма пересаженного сердца и длительность временной электрокардиостимуляции (ЭКС) трансплантата. Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реинфузии. Различия по группам по представленным показателям статистически значимы: время до восстановления ритма, p = 0,002; длительность ЭКС, p = 0,0001

Fig. 1. Time to rhythm recovery of transplant and duration of temporal transplant pacing. Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. There are statistically significant differences between groups: time to rhythm recovery of, p = 0,002; duration of temporal transplant pacing, p = 0,0001

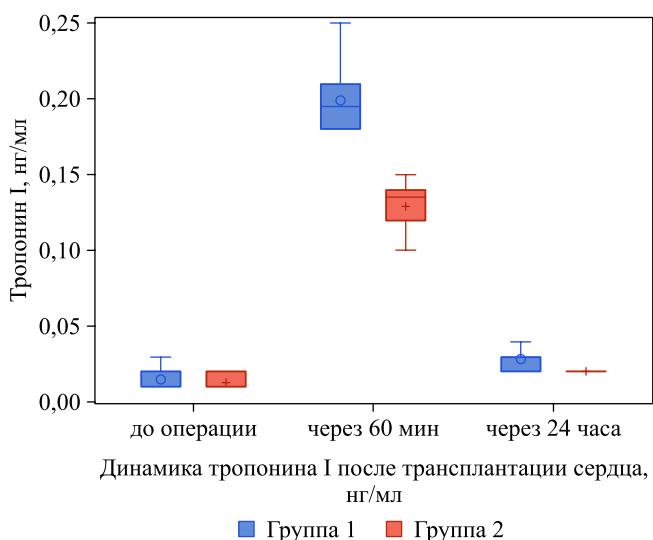


Рис. 2. Динамика тропонина I после гетеротопической трансплантации сердца. Группа 1 – животные после гетеротопической трансплантации сердца, группа 2 – животные после гетеротопической трансплантации сердца с использованием кардиопротектора Prx6 в дозе 3 мг на этапе реперфузии. Нормальные значения концентрации тропонина I – до 0,05 нг/мл

Fig. 2. Dynamic of troponin I level after heterotopic heart transplantation. Group 1 – rats after heterotopic heart transplantation, group 2 – rats after heterotopic heart transplantation with Prx6 administration 3 mg during reperfusion. Upper reference limit of troponin I is 0,05 ng/ml

Биохимический анализ уровня повреждений миокарда

Повреждение миокарда в группе 2 было значительно меньше, чем в группе 1 (рис. 2).

Гистологическое исследование трансплантированного сердца

Гистологическое исследование фрагментов миокарда в группе 2 показало большую сохранность строения ткани по сравнению с группой контроля (рис. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано 6 типов Prx, которые по числу консервативных остатков цистеина в активном центре и механизмам катализа подразделяются на типичные 2-Cys (Prx1–4), атипичные 2-Cys (Prx5) и 1-Cys (Prx6). Prx помимо способности к нейтрализации широкого спектра АФК обладают рядом других важных функций, включая запуск регенеративных процессов в клетке за счет шаперонной и сигнально-регуляторной активности [2, 8]. Особый интерес среди пероксидоредоксинов млекопитающих представляет Prx6, который способен нейтрализовать широкий спектр перекисных субстратов как неорганической, так и

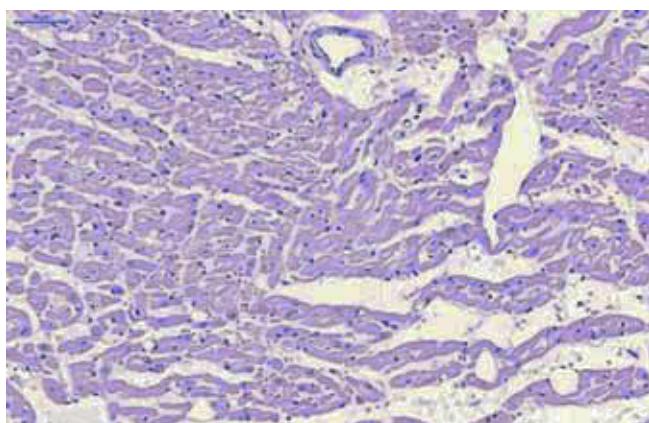


Рис. 3. Морфологические особенности миокарда пересаженного сердца на фоне кардиопротекции препаратором Prx6. Наблюдается легкая степень склероза миокарда и активация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла. Исчерченность сердечной ткани сохранена во всех отделах. В глубине миокарда отмечены отдельные группы кардиомиоцитов в состоянии баллонной дистрофии. В части образцов зарегистрированы также умеренный отек интерстиция, слабовыраженный переваскулярный отек. В целом гистологическое исследование фрагментов миокарда опытной группы выявило умеренное ишемически-реперфузионное повреждение ткани

Fig. 3. Morphology of transplant with Prx6 cardioprotection. There are light myocardial sclerosis, activated endothelium and edema as well. Mild myocardial ischemic-reperfusion injury is presented

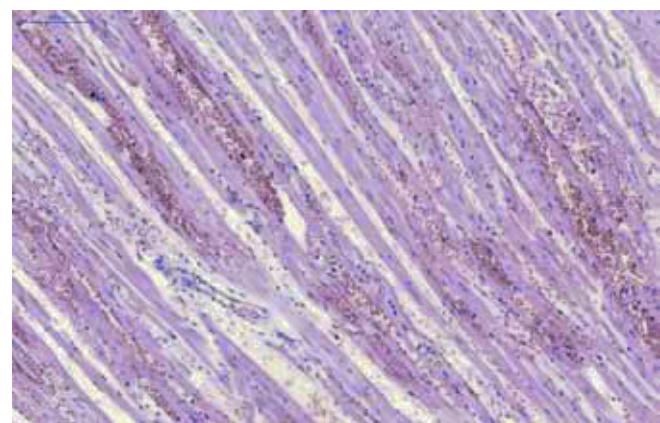


Рис. 4. Морфологические особенности миокарда пересаженного сердца в группе контроля. Наблюдаются мелкоочаговые кровоизлияния, состоящие из эритроцитов и нитей фибрин. В интрамуральных сосудах – признаки активации эндотелия. Исчерченность сердечной ткани сохранена не везде: имеется очаговая фрагментация, контрактурные изменения, очаги некроза отдельных мышечных волокон. В образцах зафиксирован выраженный отек стромы. В целом гистологическая картина в образцах миокарда контрольной группы свидетельствует о выраженных ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда

Fig. 4. Morphology of transplant in control group. There are hemorrhage with fibrin debris, activated endothelium and necrosis of cardiomyocytes with edema. Severe myocardial ischemic-reperfusion injury is presented

органической природы, в том числе алкилгидропероксиды, пероксиды фосфолипидов, долгоживущие радикалы белков, пероксинитрит и т. д. [7]. Кроме пероксидазной активности Prx6 проявляет активность Ca^{2+} -независимой фосфолипазы А2 (aiPLA2), которая в норме проявляется только в кислых условиях (при pH 4–5) и играет важную роль в метаболизме фосфолипидов и передаче внутриклеточных и межклеточных сигналов [3]. Животные, нокаутные по гену Prx6, характеризуются повышенной чувствительностью к действию окислительного стресса [3, 9]. Показано, что экзогенный Prx6 реализует свою сигнально-регуляторную функцию через TLR4/NF-кВ путь [7]. Таким образом, Prx6 – многофункциональный фермент, который участвует во многих процессах клетки и играет важную ключевую роль в антиоксидантной защите. Необходимо отметить, что количества собственного эндогенного Prx6, синтезируемого в ишемизированных тканях, недостаточно для подавления развития окислительного стресса. В то же время введение экзогенного рекомбинантного Prx6 человека меняет ситуацию. Так, продемонстрирована высокая терапевтическая активность экзогенного Prx6 на лабораторных крысах *in vivo* [6]. При этом каких-либо токсических эффектов при введении в организм лабораторных животных высоких доз рекомбинантного Prx6 не наблюдалось. Введение Prx6 до или после неблагоприятного воздействия способствует сохранению либо быстрому восстановлению морффункционального состояния тканей, что может говорить о высокой терапевтической эффективности белка [3].

Благодаря этим особенностям Prx6 можно рассматривать в качестве потенциального агента в перфузионных растворах для сохранения и последующей трансплантации изолированных органов.

На основе полученных данных можно предположить, что Prx6 смягчает реперфузионное повреждение миокарда после продолжительной ишемии. В пользу этого говорит меньшее повышение концентрации тропонина I, а также лучшая сократимость миокарда в группе 2. Тем не менее следует отметить, что наряду с объективными методами оценки повреждения миокарда в проведенной работе сократимость миокарда оценивалась субъективно, мануальным методом, что является ограничением исследования. Возможно, что исследование Prx6 в экспериментах на изолированном сердце на установке Лангendorфа поможет прояснить перспективу применения Prx6 в трансплантологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования показали, что Prx6 может рассматриваться в качестве потенциального агента в перфузионных растворах с целью защиты эксплантированных органов. Однако требуются дальнейшие экспериментальные исследования, ко-

торые позволяют уточнить и количественно измерить защитный эффект Prx6.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-04-00080 А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alam SR, Lewis SC, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Krishan A et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. *Heart*. 2015; 101 (20): 1639–1645. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307745.
2. Conroy F, Yewdall NA. Peroxiredoxin Proteins as Building Blocks for Nanotechnology. *Methods Mol Biol*. 2020; 2073: 39–54. doi: 10.1007/978-1-4939-9869-2_3.
3. Fisher AB. The phospholipase A2 activity of peroxiredoxin 6. *J Lipid Res*. 2018; 59 (7): 1132–1147. doi: 10.1194/jlr.R082578.
4. Novoselov VI, Ravin VK, Sharapov MG. Modified peroxiredoxins as prototypes of drugs with powerful antioxidant action. *BIOPHYSICS*. 2011; 56: 836–842. [In Russ].
5. Rhee SG. Overview on Peroxiredoxin. *Mol Cells*. 2016 Jan; 39 (1): 1–5.
6. Sharapov MG, Novoselov VI, Fesenko EE, Bruskov VI, Gudkov SV. The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postradiation survival of animals. *Free Radic Res*. 2017; 51 (2): 148–166. doi: 10.1080/10715762.2017.1289377.
7. Sharapov MG, Novoselov VI, Gudkov SV. Radioprotective Role of Peroxiredoxin 6. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (1) doi: 10.3390/antiox8010015.
8. Sharapov MG, Novoselov VI, Ravin VK. Construction of a Fusion Enzyme Exhibiting Superoxide Dismutase and Peroxidase Activity. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81 (4): 420–427.
9. Wang X, Phelan SA, Forsman-Semb K, Taylor EF, Petros C, Brown A et al. Mice with targeted mutation of peroxiredoxin 6 develop normally but are susceptible to oxidative stress. *J Biol Chem*. 2003; 278 (27): 25179–25190.
10. Буненков НС, Буненкова ГФ, Комок ВВ, Гриненко ОА, Немков АС. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: сравнение групп. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (4): 33–40. Bunenkov NS, Bunenkova GF, Komok VV, Grinenko OA, Nemkov AS. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: multiple comparisons. *Medical academic journal*. 2019; 19 (4): 33–40. doi: 10.17816/MAJ17736. [In Russ.].
11. Буненков НС, Буненкова ГФ, Белый СА, Комок ВВ, Гриненко ОА, Немков АС. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (3): 27–36. Bunenkov NS, Bunenkova GF, Belyi SA, Komok VV, Grinenko OA, Nem-

- kov AS. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: getting started. Medical academic journal. 2019; 19 (3): 27–36. doi: 10.17816/MAJ19327-36. [In Russ.].*
12. Галагудза ММ, Сонин ДЛ, Почкиева ЕИ. Постишемическое невосстановление кровотока: механизмы и терапевтические мишени. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018; 17 (1): 5–12. *Galagudza MM, Sonin DL, Pochkaeva EI. The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. Regional blood circulation and microcirculation.* 2018; 17 (1): 5–12. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12. [In Russ.].
13. Галагудза ММ, Минасян СМ, Дмитриев ЮВ, Полещенко ЯИ, Шубина ПЮ, Процак ЕС и др. Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих эффектов консервирующего раствора на основе буфера кребса-хенселята и раствора кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы. *Артериальная гипертензия.* 2019; 25 (1): 84–89. *Galagudza MM, Minasian SM, Dmitriev YuV, Poleschenko YaI, Shubina PYu, Protsak ES et al. Comparison of hemodynamic and infarct-limiting effects of preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the rat model of heterotopic heart transplantation. «Arterial'naya Gipertensiya» («Arterial Hypertension»).* 2019; 25 (1): 84–89. [In Russ.]. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-84-89.
14. Гомье СВ. 1000 трансплантаций сердца в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (2): 5. *Gautier SV. 1000 heart transplantations in one center. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (2): 5. [In Russ.].
15. Минасян СМ, Галагудза ММ, Дмитриев ЮВ, Карпов АА, Боброва ЕА, Красичков АС и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиций трансляционной медицины. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2014; 13 (3): 4–16. *Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YuV, Kararov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. Regional blood circulation and microcirculation.* 2014; 13 (3): 4–16. [In Russ.]. doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16.
16. Молчан НС, Полушкин ЮС, Жлоба АА, Кобак АЕ, Хряпя СС. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (3): 221–227. *Molchan NS, Polushin YuS, Zhloba AA, Kobak AE, Khryapa SS. Is it possible to augment myocardial protection during cardiopulmonary bypass by administration of inhalational anesthetics? Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47 (3): 221–227. [In Russ.]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-036.
17. Соколов АВ, Костевич ВА, Горбунов НП, Григорьева ДВ, Горудко ИВ, Васильев ВБ и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (5): 699–710. *Sokolov AV, Kostevich VA, Gorbunov NV, Grigorieva DV, Gorudko IV, Vasilyev VB et al. A link between active myeloperoxidase and chlorinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. Medical Immunology (Russia).* 2018; 20 (5): 699–710. [In Russ.]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710.
18. Хубулава ГГ, Шишкиевич АН, Михайлов СС, Бессонов ЕЮ. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2020; 1 (69): 196–200. *Khubyulava GG, Shishkevich AN, Mihajlov SS, Bessonov EYu. Sindrom reperfuzii miokarda: patogenet, klinika, diagnostika. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoy akademii.* 2020; 1 (69): 196–200. [In Russ.].
19. Шарапов МГ, Новоселов ВИ, Равин ВК. Клонирование, экспрессия кДНК и сравнительный анализ пероксидоксины 6 различных организмов. *Молекулярная биология.* 2009; 43 (3): 505–511. *Sharapov MG, Novoselov VI, Ravin VK. Klonirovanie, ekspressiya kDNK i sravnitel'nyj analiz peroksiredoksina 6 razlichnyh organizmov. Molekulyarnaya biologiya.* 2009; 43 (3): 505–511. [In Russ.].

Статья поступила в редакцию 15.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 15.04.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-165-170

КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТАКРОЛИМУСА В КРОВИ

O.E. Гичкун^{1, 2}¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Такролимус (*TAC*) – базовый препарат для большинства схем иммуносупрессивной терапии, с узким терапевтическим окном: недостаточная доза препарата может привести к отторжению органов и тканей, избыточная – к увеличению риска инфекций, токсичности, злокачественным новообразованиям у реципиентов трансплантированных органов. *TAC* относится к препаратам группы ингибиторов кальциневрина, подавляющих функцию Т-лимфоцитов. Прием *TAC* сопряжен с регулярным клиническим наблюдением реципиентов и лабораторным контролем концентрации препарата в крови для обеспечения правильной дозировки лекарства и ограничения потенциального риска вредных побочных эффектов. В обзоре представлены данные о некоторых клинических, генетических факторах, влияющих на биодоступность и концентрацию *TAC* в крови, а также методические аспекты ее лабораторного контроля.

Ключевые слова: *такролимус, полиморфизм гена P450, протоколы назначения, лекарственный мониторинг, трансплантация органов.*

MONITORING TACROLIMUS WHOLE BLOOD CONCENTRATIONS

O.E. Gichkun^{1, 2}¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Tacrolimus (*TAC*) is the primary drug for most immunosuppressive therapy regimens. It has a narrow therapeutic index, meaning that insufficient dose can lead to graft and tissue rejection, while overdose can lead to increased risk of infections, toxicity, and cancerous tumors in organ transplant recipients. *TAC* belongs to a group of calcineurin inhibitors inhibiting T-cell activation. The use of *TAC* requires regular clinical observation of recipients and laboratory monitoring of the drug concentrations in the blood. This is to ensure correct dosage of the drug and to limit the potential risk of harmful side effects. The review presents data on some clinical, genetic factors affecting the bioavailability and concentration of *TAC* in the blood. We also present data on the methodological aspects of *TAC* laboratory control.

Keywords: *tacrolimus, P450 gene polymorphism, prescription protocols, drug monitoring, organ transplantation.*

Прием комбинированной иммуносупрессивной терапии – важный аспект лечения пациентов после трансплантации солидных органов. К базовым иммуносупрессивным препаратам у реципиентов солидных органов относятся ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А), ингибиторы пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус), кортикостероиды, миофеноловая кислота и др.

К числу факторов, играющих роль в фармакокинетической изменчивости такролимуса (*TAC*), относятся характеристики пациентов (возраст или вес), полиморфизм генов, кодирующих ферментные белки, участвующие в метаболизме *TAC* [1]. Однозначные преимущества *TAC* должны быть сбалансированы с его побочными эффектами. Кроме того, множественные взаимодействия между лекарствен-

Для корреспонденции: Гичкун Ольга Евгеньевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

Corresponding author: Olga Gichkun. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

ными средствами с индукторами и ингибиторами изоформ цитохрома P450 3A (CYP3A) CYP3A4 / A5 увеличивают риск недостаточного или избыточного воздействия *TAC*.

В настоящем обзоре рассматриваются клинические аспекты фармакодинамики *TAC*, фармакогенетические факторы, влияющие на результаты аллотрансплантации, лабораторный мониторинг концентрации лекарственного средства.

Такролимус, известный как FK-506, представляет собой макролидный иммуносупрессант, изолированный из *Streptomyces tsukubaensis*. Этот препарат был получен в 1984 году японскими исследователями [2]. *TAC* – лекарственное средство с пролонгированным высвобождением, которое ингибирует кальциневрин, протеинфосфатазу, необходимую для активации Т-лимфоцитов. По сравнению с циклоспорином А *TAC* обладает более выраженным антитрополиферативным действием и лучшей переносимостью. В настоящее время применение *TAC* превышает потребление циклоспорина А; его мощный иммуносупрессивный эффект в 100 раз сильнее, чем у циклоспорина А. В связи с тем что *TAC* метаболизируется через систему цитохромов Р-450, его концентрация в крови может меняться при одновременном назначении препаратов, использующих те же пути метаболизма [3, 4].

ФАРМАКОДИНАМИКА ПРЕПАРАТА: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

TAC стал одним из наиболее часто назначаемых иммуносупрессантов после трансплантации солидных органов – сердца, легких, почек и поджелудочной железы. *TAC* связывается с FKBP-12, иммунофилном (комплекс FKBP12–FK506), ответственным за передачу сигнала, и образует пентамерный комплекс с Ca^{2+} кальмодулином и кальциневрином. Полученное образование ингибирует действие ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT). Экспрессия NFAT необходима для продукции интерлейкина-2 (IL-2), чтобы начать активацию Т-лимфоцитов. Было обнаружено, что *TAC* ингибирует не только активацию Т-клеток, но и снижает выработку IL-10, который побуждает В-клетки продуцировать большое количество антител. *TAC* может ингибировать высвобождение медиаторов и молекул воспаления из базофилов и тучных клеток. Основной механизм действия *TAC* заключается в ингибировании перераспределения кальциневрина в щелевой диафрагме [5, 6].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРЕПАРАТА

Всасывание *TAC* происходит главным образом в тонком кишечнике, и пища значительно влияет на относительную биодоступность препарата. Принимая во внимание, что самое высокое поглощение происходит натощак, пища с высоким содержанием жиров и углеводов снижает среднюю площадь под кривой (AUC) и максимальные концентрации *TAC* в крови. Концентрация (C_{max}) *TAC* в крови достигает пика примерно через 1–3 часа; биодоступность варьирует у реципиентов солидных органов от 4 до 93%, в среднем 25%. *TAC* в первую очередь перераспределяется в эритроцитах. Концентрации в цельной крови в 10–30 раз превышают концентрации препарата в плазме, поэтому измерение *TAC* в цельной крови наиболее широко используется в клинической практике. *TAC* на 99% связан с белками плазмы: альбумином, α -1 кислым гликопротеином (орозомукоид), липопротеином и глобулинами [7]. На фармакокинетику *TAC* влияют такие факторы, как возраст, этническая принадлежность пациента, состояние донорского органа, сопутствующие заболевания, лекарственные препараты, диета, а также полиморфизм фермента, метаболизирующего препарат, и белка-переносчика. *TAC* почти полностью метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5 в печени и является субстратом Р-гликопротеина (P-gp), кодируемого геном устойчивости к нескольким лекарствам 1 (ABCB1) [8, 9]. Исследования показали, что CYP3A5 является преобладающим ферментом в метаболизме *TAC*. Полиморфизм гена CYP3A5 является основной причиной токсического эффекта при приеме *TAC*. Замена нуклеотида A6986G в гене CYP3A5 (аллель CYP3A5* 3) приводит к отсутствию функциональной активности CYP3A5 в ткани печени (CYP3A5 – не экспрессоры). Для пациентов с таким фенотипом требуются меньшие дозы *TAC*. Гетерозиготные или гомозиготные носители аллеля дикого типа CYP3A5* 1, обозначенного как * 1 / * 1 и * 1 / * 3, производят высокий уровень CYP3A5 мРНК и белка (CYP3A5-экспрессоры). При таких фенотипах для пациентов, принимающих *TAC*, могут потребоваться более высокие дозы препарата [10, 11].

ИММУНОСУПРЕССИЯ У ДЕТЕЙ

При иммуносупрессивной терапии у детей необходимо учитывать особенности детского иммунитета. Отличием иммунной системы маленьких детей является незрелость Т- и В-лимфоцитов. Особенностью незрелых В-клеток является то, что они produцируют только иммуноглобулины класса М. Созревание В-клеток продолжается в течение перв-

вого года жизни и отражается в последовательном появлении разных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови. Синтез IgA, особенно его секреторной формы, полностью отсутствует у новорожденных и появляется после 3-го месяца жизни, что дает основание говорить о недостаточности системы местного иммунитета в первые годы жизни. Супрессорная функция иммунной системы детей первого года жизни к лимфоцитам матери является физиологичной и направлена на предупреждение тяжелой иммуно-комплексной патологии, возможной при контакте с большим числом антигенов [12]. У детей период полужизни TAC в два раза короче по сравнению со взрослыми, скорость клиренса препарата в 2–4 раза выше, объем распределения в 1,8 раза выше в раннем посттрансплантационном периоде [13]. При назначении TAC внутрь некоторым детям требуется более длительный период для накопления препарата, у других, наоборот, быстро достигается необходимый терапевтический уровень. Также у детей было показано, что полиморфизм CYP3A5 оказывает существенное влияние на фармакокинетическую изменчивость TAC. Дети с аллелем CYP3A5 * 1 имеют более высокие требования к дозе TAC, чем CYP3A5 неэкспрессоры. Для детей и подростков по крайней мере с одним аллелем CYP3A5 * 1 увеличение в 1,5–2 раза в дозе аналогично рекомендации для взрослых. Несмотря на то что CYP3A5 может объяснить до 45% фармакокинетической вариабельности TAC между индивидуумами, другие факторы также могут влиять на TAC: различия скорости опорожнения желудка или неспособность TAC растворяться в желудочном содержимом. Следует учитывать влияние иммуносупрессантов на рост и развитие детей, особенно на протекание инфекционных процессов и более высокие показатели посттрансплантационной лимфопролиферативной заболеваемости [14, 15].

ИНСТРУМЕНТЫ И СХЕМЫ ПОДБОРА ИММУНОСУПРЕССИИ

Проблема подбора режима иммуносупрессии после трансплантации органов является актуальной ввиду того, что у реципиентов, с одной стороны, при назначении высоких доз иммуносупрессантов высок риск развития инфекционных осложнений, злокачественных новообразований, а с другой – при назначении минимальных доз иммуносупрессантов может развиваться отторжение и дисфункция трансплантата.

Начальная иммуносупрессия подбирается эмпирически из расчета массы тела реципиента и режима приема два раза в день, далее учитываются биохимические показатели и уровень препарата в крови.

TAC может назначаться в различных формах и режимах: внутривенно, перорально, два раза в день с немедленным высвобождением, один раз в день с модифицированным высвобождением – требования к дозе меняются с течением времени. Данный факт делает обязательной разработку различных программ подбора дозы препарата, на основе популяционных моделей фармакокинетики.

Существует ряд электронных ресурсов для рутинного подбора и коррекции дозы различных препаратов, включая TAC, с учетом терапевтического значения, назначаемого лечащим врачом [16]. Веб-сайт ISBA (www.pharmaco.chu-limoges.fr) позволяет индивидуально подбирать дозы иммунодепрессантов. Пользователь заполняет форму, в которой указывает ряд параметров: тип трансплантированного органа, время, прошедшее между введением лекарства и измерением концентрации, сопутствующие препараты и т. д. Запрос подтверждает в течение 24 часов квалифицированный фармаколог, который предоставляет индивидуальные рекомендации для достижения заранее определенной врачом терапевтической цели.

DoseMe (www.doseme.com.au) – другой доступный инструмент, подходит для коррекции дозы TAC и других препаратов с использованием ранее опубликованных популяционных фармакокинетических моделей [17]. Он доступен как интернет-сайт с пользовательским интерфейсом. Программа обрабатывает разные режимы приема иммуносупрессии: дважды в день или раз в день, на основе популяционной модели, опубликованной Woillard et al. [18]. Другие ресурсы (MWPharm и BestDose) являются программным обеспечением для компьютера, все действия выполняются в режиме онлайн, и пользователь должен предоставить только входные данные, которые проверяются автоматически, чтобы не было ошибочных значений, и интерпретировать отчет.

В ряде медицинских центров разрабатываются собственные персонализированные схемы лечения на основе иммуносупрессивных препаратов для пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов.

ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ИММУНОСУПРЕССАНТОВ

Тяжесть потенциальных неблагоприятных эффектов обуславливает необходимость регулярно контролировать режим приема базовых иммуносупрессивных препаратов, таких как TAC, циклоспорин А, эверолимус и др., и их концентрацию в крови у реципиентов, принимающих данные препараты. Мониторинг лекарственных препаратов во многих лабораториях проводят с помощью одного из мето-

дов – иммунохимического анализа или жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) [19, 20].

Как и у многих лекарственных препаратов, уровень *TAC* имеет тенденцию сильно варьировать среди пациентов, зависит от многих факторов, по этой причине нет установленных референтных значений для его концентрации. Результаты исследований должны быть интерпретированы только врачом и использоваться в сочетании с другими диагностическими результатами. В некоторых случаях *TAC* можно применять совместно с другими иммуносупрессантами для уменьшения воздействия вредных побочных эффектов. В некоторых ситуациях пациента необходимо поддерживать на низких концентрациях *TAC* (3–7 нг/мл), для этого лаборатории должны использовать методики, которые проявляют низкие пределы чувствительности, от 1 нг/мл [21].

В исследовании, проведенном Международной ассоциацией по контролю за терапевтическими лекарственными средствами и клинической токсикологией (IATDMCT), LC-MS/MS был определен как «золотой» метод мониторинга препарата из-за его высокой специфичности в 53% обследованных лабораториях – 76 лабораторий из 14 разных странах. Этот метод позволяет оптимально разделить молекулы на фрагменты [22].

Методы масс-спектрометрии также могут быть применены для анализа образцов высушенной крови. Преимущество метода состоит в том, что образец собирается у пациента дома, а затем отправляется в лабораторию для измерения, снижая транспортные расходы и экономя время пациенту (в России метод не зарегистрирован). Однако было показано, что высокий гематокрит влияет на проницаемость бумаги. Образцы пациентов с увеличенными объемами клеток имеют более низкую проницаемость через бумагу, создавая меньшее пятно, что влияет на получение точных результатов [23, 24].

Количественное определение *TAC* в иммунохимическом анализе является одним из преимуществ метода. Подобно LC-MS/MS измерение образца в иммуноанализе проводят после стадии предварительной обработки, примером является подготовка образца для анализа на приборе ARCHITECT i2000SR (Abbott Diagnostics) с хемилюминесцентной технологией, в которой используется сульфат метанола / цинка для осаждения белка и экстракции *TAC* из образца цельной крови с этилендиаминететрауксусной кислотой (ЭДТА). Для оценки концентрации *TAC* в крови могут применяться анализаторы COBAS (Roche) и Dimension (Siemens Healthcare Diagnostics), которые используют в своей работе технологии иммунофер-

ментного анализа и антитело-конъюгированного магнитного иммуноанализа.

Основным недостатком, наблюдаемым во многих нехроматографических системах, является вероятность перекрестной реактивности между исходным лекарственным средством и его метаболитами, что может приводить к ложноповышенным значениям концентрации препарата в крови [19].

Достижения в области иммунохимического анализа включают автоматическую предварительную обработку образца, повышенную стабильность реагентов для снижения потенциального матричного эффекта и новые анти-*TAC* антитела, которые обеспечивают большую чувствительность и близость к целевой концентрации. Иммунохимический анализ используется во многих лабораториях из-за его простоты использования и снижения затрат, связанных с услугами, производитель часто обеспечивает обучение, поддержку и обслуживание для этих систем. Для проведения тестирования LC-MS/MS требуется высокая степень технической способности и обширная подготовка персонала. Этот метод также требует высоких первоначальных затрат и полной проверки для использования [25].

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пожизненное применение иммуносупрессивных препаратов, с одной стороны, улучшает выживаемость реципиентов, с другой – приводит к проблеме побочных токсичных эффектов на почки, сердце и другие органы на фоне длительного приема препаратов. У пациентов с низким риском развития отторжения дозы иммуносупрессивных средств могут быть снижены в течение 1–2 лет. Снижение эффекта нефротоксичности, как правило, подразумевает снижение доз ингибиторов кальциневрина и кортико-стероидов.

Наличие сопутствующих заболеваний у реципиента (артериальная гипертония, инфекционные осложнения, почечная недостаточность и др.) сопровождается назначением дополнительных лекарственных препаратов, что повышает риск развития нежелательных взаимодействий. Дополнительное назначение лекарственных средств должно проводиться с учетом их потенциального влияния (повышение или понижение) на концентрацию *TAC* [3, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ингибиторов кальциневрина, циклоспорина А и такролимуса улучшило показатели выживаемости трансплантов и пациентов, значительно уменьшив частоту развития острого и хронического отторжения. Однако длительное применение

этих препаратов влечет к развитию нефротоксичности, метаболическим и косметическим побочным эффектам, а также другим возможным осложнениям (системная артериальная гипертензия, нейротоксичность, увеличение риска развития инфекционных осложнений, возникновение посттрансплантационных лимфопролиферативных нарушений).

Однако актуальными остаются вопросы разработки подходов к персонификации иммуносупрессивной терапии на основе изучения фармакокинетики тачролимуса, включая генетические аспекты, а также вопросы лекарственного взаимодействия у реципиентов с коморбидной патологией.

Лабораторный мониторинг *TAC* является важной составляющей в посттрансплантационном ведении реципиентов и может выполняться двумя различными методами: LC-MS/MS или иммунохимический анализ. Для обеспечения точности и правильности результатов необходимо, чтобы выбранная платформа контроля *TAC* в крови была сертифицирована, стандартизована и хорошо поддерживалась.

Исследование профинансировано грантом Президента Российской Федерации НШ-2598.2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011. 472 с.: ил. Immunosupressiya pri transplantatsii solidnykh organov / Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2011. 472 s.: il.
- Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9 (4): 635–643.
- Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014. 144 с. Gautier SV, Shevchenko AO, Popcov VN. Pacient s transplantirovannym serdsem. Rukovodstvo dlja vrachej po vedeniju pacientov, perenesshih transplantaciju serdca. M.–Tver': Triada, 2014. 144.
- Gao L, Liu J, Zhang Y et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res.* 2017; 57: 27–36.
- Maguire O, Tornatore KM, O'Loughlin KL et al. Nuclear translocation of nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a quantitative pharmacodynamic parameter for tacrolimus. *Cytometry A.* 2013; 83: 1096–1104.
- Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anti-cancer Res.* 2017; 37 (4): 1547–1555.
- Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018; 19 (6): 513–522.
- Vanhoeve T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review. *Drug Metab Rev.* 2016; 48 (1): 88–112.
- Tang JT et al. Pharmacogenetic aspects of the use of tacrolimus in renal transplantation: recent developments and ethnic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12 (5): 555–565.
- Shuker N et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016; 16 (7): 2085–2096.
- Birdwell KA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 Genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 98 X. Zhang et al. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018; 102: 107–114. 2015; 1: 19–24.
- Цирульникова ОМ, Лурье ЮЭ, Цирульникова ИЕ. Особенности иммуносупрессивной терапии у детей. Иммуносупрессивная терапия у детей при трансплантации печени. *Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов.* М.–Тверь: Триада; 2011: 273–337. Tsirulnikova OM, Lurie YuE, Tsirulnikova IE. Features of immunosuppressive therapy in children. Immunosuppressive therapy in children at liver transplantation. Immunosuppression at solid organ transplantation. M.–Tver: Triada; 2011: 273–337. [In Russian].
- Agarwal A, Pescovitz MD. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2006 Aug; 15 (3): 142–152.
- Turmelle YP, Nadler ML, Anderson CD et al. Towards minimizing immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplantation.* 2009; 13: 553–559.
- Hao GX, Song LL, Zhang DF et al. Off-label use of tacrolimus in children with glomerular disease: Effectiveness, safety and pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Feb; 86 (2): 274–284. doi: 10.1111/bcp.14174. Epub 2020 Jan 14.
- Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 9–22. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-012-0020-y>.
- Burton ME, Brater DC, Chen PS, Day RB, Huber PJ, Vasko MR. A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37: 349–357.
- Woillard J-B, de Winter BCM, Kamar N, Marquet P, Rostaing L, Rousseau A. Population pharmacokinetic

- model and Bayesian estimator for two tacrolimus formulations – twice daily Prograf and once daily Advagraf. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71: 391–402, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03837.x>.
19. Gouden V, Soldin SJ. Tacrolimus measurement: building a better immunoassay. *Clin Chem.* 2014; 60 (4): 575–576.
 20. McShane AJ, Bunch DR, Wang S. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants by liquid chromatography – mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2016; 454: 1–5.
 21. Bargnoux AS, Sutra T, Badiou S et al. Evaluation of the new Siemens tacrolimus assay on the Dimension EXL integrated chemistry system analyzer: comparison with an ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method. *Ther Drug Monit.* 2016; 38 (6): 808–812.
 22. Polledri E, Mercadante R, Ferraris Fusarini C, Maiavacca R, Fustinoni S. Immunosuppressive drugs in whole blood: validation of a commercially available liquid chromatography/tandem mass spectrometry kit and comparison with immunochemical assays. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2017; 31 (13): 1111–1120.
 23. Koster RA, Veenhof H, Botma R et al. Dried blood spot validation of five immunosuppressants, without hematocrit correction, on two LC-MS/MS systems. *Bioanalysis.* 2017; 9 (7): 553–563.
 24. Koster RA, Alffenaar JW, Greijdaan B, Uges DR. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporine A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery. *Talanta.* 2013; 115: 47–54.
 25. McShane AJ, Bunch DR, Wang S. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressants by liquid chromatography – mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2016; 454: 1–5.
 26. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (4): 4–11. Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Gautier SV. Kontroliruemaja arterial'naja gipertenzija i vyzhivaemost' bez nezhelatel'nyh sobytij u recipientov serdca. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2018; 17 (4): 4–11. [In Russ, English abstract].

*Статья поступила в редакцию 27.03.2020 г.
The article was submitted to the journal on 27.03.2020*

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-171-178

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ» В СУБЪЕКТЕ РФ

С.В. Готье^{1, 2}, С.М. Хомяков¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российской Федерации

Цель. Представить рекомендации по совершенствованию организации медицинской помощи по профилю «трансплантация» для регионов, подготовленные ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по результатам выездных мероприятий, проведенных в 2018–2019 гг. в целях оценки состояния и перспектив развития донорства и трансплантации органов в субъектах РФ. **Материалы и методы.** По результатам выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (более 40) были подготовлены аналитические отчеты в Минздрав России, содержащие рекомендации для региональных органов здравоохранения и медицинских организаций (центров трансплантации). Из них были отобраны рекомендации по устранению наиболее существенных и распространенных пробелов и ошибок в организации донорства и трансплантации органов в регионах. По материалам аналитических отчетов подготовлены рекомендации к содержанию дорожной карты (плана) развития донорства и трансплантации органов в регионе. **Результаты.** Предложена методическая основа для руководителей и специалистов органов здравоохранения и медицинских организаций для решения широкого спектра управленических задач в области организации донорства и трансплантации органов. **Заключение.** Развивать донорство и трансплантацию органов в регионах целесообразно с помощью дорожной карты (плана) развития, разработанного и утвержденного региональным органом здравоохранения. При таком подходе обеспечивается стабильность и последовательность развития, создается ресурсная база для развития, обеспечивается координация и контроль.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация органов, центр трансплантологии Шумакова, транспланационный регистр, транспланационные рекомендации.

GUIDELINES ON IMPROVING HEALTH CARE QUALITY IN TRANSPLANTATION SERVICES IN THE FEDERAL SUBJECTS OF RUSSIA

S.V. Gautier^{1, 2}, S.M. Khomyakov¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to provide guidelines on how to improve the quality of health care in transplantation services for Russian regions; the recommendations were prepared by the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Shumakov Center) based on field trips made by Shumakov Center from 2018 to 2019 in order to assess the status and development prospects of organ donation and organ transplantation in various regions of the Russian Federation. **Materials and methods.** Based on the over 40 field trips made by the Center, analytical reports, as well as recommendations were prepared by the Ministry of Health of Russia

Для корреспонденции: Хомяков Сергей Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 150-89-55. E-mail: profkom_transpl@mail.ru

Corresponding author: Sergey Khomyakov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (903) 150-89-55. E-mail: profkom_transpl@mail.ru

for regional health authorities and transplant centers. Guidelines were selected from these recommendations to address the most significant and common gaps and errors inherent in organ donation and organ transplantation in the regions. On the basis of the analytical reports, guidelines for the roadmap (plan) for organ donation and transplantation in the region were prepared. **Results.** A methodological framework for solving a wide range of managerial challenges on organ donation and organ transplantation is proposed for heads and experts at health-care institutions and medical organizations. **Conclusion.** Organ donation and organ transplantation should be developed for the regions using the roadmap (plan) prepared and approved by the regional health authority. This approach brings stability and consistency to the development process, creates a resource base for development, and provides coordination and oversight.

Keywords: organ donation, organ transplantation, Schumakov center of transplantology, transplant register, transplant recommendations.

ВВЕДЕНИЕ

В 2018–2019 гг. ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, руководствуясь приказом Минздрава России от 11 сентября 2017 года № 622, приказом Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 125, в рамках полномочий национального медицинского исследовательского центра по профилю «трансплантация» осуществляло выездные мероприятия в субъекты РФ в целях оценки организаций медицинской помощи по трансплантации органов, организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов. Всего специалистами ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России за указанный период было проведено более 40 выездов.

В ходе выездных мероприятий проводились рабочие совещания с руководителями органов здравоохранения, главными врачами больниц, главными внештатными специалистами, на которых обсуждались актуальные региональные проблемы и задачи по развитию трансплантологии. В медицинских организациях 3-го уровня, оказывающих или планирующих оказание медицинской помощи по трансплантации органов, проводились научно-практические конференции, совместные обходы структурных подразделений, изучалась медицинская документация, проводились беседы с медицинским персоналом. По итогам каждого выездного мероприятия ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России подготовил для Минздрава России аналитический отчет.

При анализе собранного в регионах материала было установлено, что проблемы и задачи, ошибки по развитию донорства и трансплантации органов весьма схожи.

Исходя из этого, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России были подготовлены рекомендации по совершенствованию организаций медицинской помощи по профилю «трансплантация» в субъекте РФ, которые и представлены в настоящей статье.

При подготовке рекомендаций использовались многолетние данные регистра Российского трансплантологического общества [1–10].

Данный материал подготовлен для руководителей и специалистов органов здравоохранения и медицинских организаций в качестве методической основы для решения широкого спектра управленческих задач в области организации донорства и трансплантации органов. Рекомендации планируется регулярно обновлять и дополнять, исследование методических аспектов организации медицинской помощи по трансплантации органов и медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, в регионах РФ планируется продолжать.

РЕКОМЕНДАЦИИ К СОДЕРЖАНИЮ ДОРОЖНОЙ КАРТЫ (ПЛАНА) РАЗВИТИЯ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ В РЕГИОНЕ

Общим недостатком в организации донорства и трансплантации органов в субъектах РФ, выявленным в ходе выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, следует считать отсутствие в субъектах РФ внятной стратегии по развитию данного направления высокотехнологичной медицинской помощи, что подтверждается отсутствием соответствующего методического или нормативно-правового акта.

В связи с этим ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в рамках организационно-методического руководства рекомендует региональным органам здравоохранения, руководствуясь Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (статья 16), такой документ в обязательном порядке подготовить и утвердить.

В качестве методической поддержки ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России предложены рекомендации к содержанию «дорожной карты» – плана развития донорства и трансплантации органов в регионе (далее – дорожная карта).

Итак, дорожная карта должна включать в себя оценку существующего состояния организации медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. По общему правилу, такой аналитический отчет готовит главный внештатный специалист-трансплантовщик регионального органа здравоохранения.

Необходимо провести оценку удовлетворенности населения региона доступностью и качеством медицинской помощи по трансплантации органов.

Сравнить затраты бюджетных и внебюджетных средств на заместительную почечную терапию методом диализа и трансплантации почки в регионе. Известно, что трансплантация почки как метод заместительной почечной терапии экономически значительно эффективнее, чем гемодиализ. Экономия на медицинское обеспечение пациента с трансплантированной почкой, включая лекарственную терапию, в сравнении с пациентом на диализе, составляет в среднем 1,2 млн рублей в год, начиная со второго года после трансплантации почки.

Описать планируемое (желаемое) состояние организации медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. Число трансплантаций почки в регионе должно быть таким, чтобы эффективно использовать имеющийся и уникальный в своем роде донорский ресурс, и главное, максимально сдерживать рост числа пациентов на диализе.

Дорожная карта должна предусматривать мероприятия по формированию сети медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации (лицензирование, включение в перечни, устав).

Необходимо юридически закрепить, распределить права и обязанности между медицинскими организациями при организации и оказании медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. То же в отношении прав и обязанностей между специалистами медицинских организаций при организации и оказании медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации.

Распределить права и обязанности между главными внештатными специалистами региона при организации и оказании медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации.

Дорожная карта должна предусматривать мероприятия по материально-техническому обеспечению медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации в соответствии с нормативными требованиями. Руководствоваться при этом следует порядками оказания медицинской помощи, а также учитывать стандарты, клинические и методические рекомендации по профилю «трансплантация».

Обязательными для проработки являются мероприятия по кадровому обеспечению медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации в соответствии с нормативными требованиями. В соответствии с требованиями Порядка по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» от 31 октября 2012 г. № 567н специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, должны пройти повышение квалификации по соответствующим вопросам.

Дорожная карта должна предусматривать мероприятия по технологическому обеспечению медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. Например, изъятие почки у прижизненного родственного донора на современном этапе целесообразно выполнять лапароскопическим способом, соответственно, данная технология должна быть внедрена в центрах трансплантации, где выполняются родственные пересадки почки.

Медицинские организации, участвующие в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, необходимо методически обеспечить. Для этого, в частности, необходимо проработать мероприятия по внедрению клинических рекомендаций и протоколов по профилю «трансплантация».

Дорожная карта должна предусматривать мероприятия по лекарственному обеспечению медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов, в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, пациентов до и после трансплантации органов.

Обеспечить условия для своевременного выявления и динамического наблюдения пациентов, нуждающихся в трансплантации органов (лист ожидания), в соответствии с клиническими рекомендациями.

Таблица

План развития донорства и трансплантации органов в регионе
Road map (plan) for the development of organ donation and transplantation in the region

№ пп	Перечень мероприятий из рекомендаций НМИЦ	Содержание (наполнение) мероприятий	Целевой показатель	Значение целевого показателя	Сроки выполнения	Ответственное лицо	Правовое обеспечение	Финансовое обеспечение
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Проработать мероприятия по обеспечению динамического наблюдения пациентов с трансплантированными органами в соответствии с клиническими рекомендациями.

Обеспечить условия для учета донорских органов, доноров и реципиентов в соответствии с нормативными требованиями.

Дорожная карта должна предусматривать мероприятия по обеспечению своевременного выявления потенциальных доноров органов, по внедрению диагностики смерти мозга в соответствии с методическими рекомендациями.

Обязательными для проработки являются мероприятия по обеспечению качества и безопасности медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации.

Базовым условием для развития донорства и трансплантации органов в регионе является надлежащее правовое обеспечение организации медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, в регионе. В связи с этим мероприятия по совершенствованию правового обеспечения также обязательны для дорожной карты.

В дорожную карту следует включить мероприятия по информированию и просвещению населения, включая медицинское сообщество по вопросам донорства и трансплантации органов, работу со средствами массовой информации.

Также целесообразно включить в дорожную карту мероприятия по взаимодействию с НМИЦ по профилю «трансплантация», включая дистанционное консультирование пациентов с применением телемедицинских технологий.

Очевидно, что дорожная карта должна предусматривать мероприятия по финансовому обеспечению организации медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, в регионе.

С учетом судебной практики по делам в сфере здравоохранения в ряде регионов может быть полезным включение в дорожную карту мероприятий по взаимодействию с правоохранительными органами в целях информирования по вопросам донорства и трансплантации органов, профилактики правонарушений.

Макет оформления дорожной карты представлен в таблице.

**ТИПОВЫЕ РЕШЕНИЯ
ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ
«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»**

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России были подготовлены типовые решения для региональных органов здравоохранения и медицинских организаций по совершенствованию организации медицинской помощи по профилю «трансплантация» в субъектах РФ. Данные рекомендации целесообразно проработать, конкретизировать и включить в дорожную карту (план) развития донорства и трансплантации органов в регионе.

На всех уровнях регионального здравоохранения должны быть назначены ответственные лица за развитие донорства и трансплантации органов. В региональном органе здравоохранения – руководитель или один из заместителей руководителя и заместитель профильного подразделения. В центре трансплантации – главный врач или один из заместителей главного врача, руководитель или заместитель профильного отделения (ответственный за трансплантационную программу), руководитель или заместитель профильного отделения (ответственный за донорскую программу). В центре донорства – главный врач или один из заместителей главного врача, руководитель или заместитель профильного отделения (ответственный за донорскую программу).

Необходимо назначить главного внештатного специалиста-трансплантолога регионального органа здравоохранения. Главному внештатному специальному-трансплантологу надлежит обеспечить про-

ведение ежегодного анализа состояния и перспектив развития медицинской помощи по трансплантации органов в регионе.

Целесообразно сформировать координационный совет при региональном органе здравоохранения по развитию донорства и трансплантации органов, утвердить его положение, состав и план работы.

Региональному органу здравоохранения рекомендуется утвердить дорожную карту (план) развития донорства и трансплантации органов в регионе. Включить в государственную региональную программу «Развитие здравоохранения региона» мероприятия по развитию донорства и трансплантации органов с учетом приказа Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365. Разработать и(или) актуализировать нормативно-правовой акт регионального органа здравоохранения, регулирующий организацию медицинской помощи по трансплантации органов, организацию медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации в регионе. Спланировать и оказать содействие медицинским организациям, оказывающим медицинскую помощь по трансплантации органов, осуществляющим медицинскую деятельность, связанную с донорством органов в целях трансплантации, по их лицензированию и включению в Перечни (приказ Минздрава России и РАН от 20 февраля 2019 г. № 73н/2). Провести аудит и при необходимости дооснастить указанные медицинские организации в соответствии с требованиями Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», приказ Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. Провести аудит и при необходимости дооснастить медицинские организации, осуществляющие медицинскую деятельность, связанную с донорством органов в целях трансплантации, в соответствии с требованиями Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», приказ МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н.

Медицинским организациям обеспечить соблюдение квалификационных требований к специалистам, участвующим в оказании медицинской помощи по трансплантации органов и(или) в осуществлении медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. Обеспечить соблюдение квалификационных требований в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», приказ Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. Обеспечить соблюдение нормативных требований по дополнительной подготовке специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов и(или) в осуществлении медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации.

Обеспечить соблюдение требований по дополнительной подготовке специалистов в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», приказ Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. Например, врачу-патологоанатому медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по трансплантации органов, необходимо пройти дополнительную подготовку по теме «Патологическая анатомия у больных после трансплантации органов» в объеме не менее 72 часов.

Для эффективного внедрения в практику трансплантаций органов, работ по донорству в медицинских организациях рекомендуется помимо создания профильных клинических отделений (в соответствии с требованиями Порядка) сформировать на функциональной основе врачебные бригады, ответственные за программы трансплантации органов (почки, печени, сердца), за координацию донорства органов.

Донорство и трансплантацию органов в медицинской организации рекомендуется организовать таким образом, чтобы за оказание медицинской помощи по трансплантации органов и за осуществление медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, отвечали разные специалисты (в целях предупреждения правонарушений и конфликта интересов). Не рекомендуется объединять в один центр службу донорства и трансплантации органов.

Нормативно-правовым актом регионального органа здравоохранения рекомендуется организовать региональный центр координации органного донорства на базе подведомственной медицинской организации, имеющей лицензию на работы (услуги) по изъятию, хранению органов и(или) тканей человека для трансплантации, а также по их транспортировке. Целесообразно обеспечить взаимодействие между региональным координационным центром органного донорства и региональным сосудистым центром, региональным травматологическим центром с возможностью получения данных о потенциальных донорах в режиме реального времени. Рекомендуется организовать на базе регионального координационного центра органного донорства регулярное обучение (тренинги) для реаниматологов медицинских организаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. Организовать учет госпитальной летальности в отделениях реанимации медицинских организаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, среди пациентов в возрасте 18–65 лет, с изолированным поражением головного мозга сосудистого и(или) травматического генеза, умерших в течение 7 суток после поступления в отделение реанимации. Необходимо внедрить в практику медицинских орга-

низаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, констатацию смерти человека на основании диагноза «смерть мозга» (Приказ Минздрава России от 25 декабря 2014 г. № 908н). Обеспечить условия (специалисты, медицинская аппаратура) для проведения процедуры диагностики смерти мозга в режиме 24/7.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России рекомендует региональным органам здравоохранения утвердить в качестве одного из индикаторов эффективности работы главных врачей подведомственных медицинских организаций, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, показатель «число выявленных потенциальных доноров органов».

Следует внедрить в практику медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по трансплантации органов, осуществляющих медицинскую деятельность, связанную с донорством органов, стандартизованные протоколы диагностики, лечения и профилактики пациентов (доноров и реципиентов) по профилю «трансплантация», основанные на клинических рекомендациях Российского трансплантологического общества.

Медицинским организациям необходимо обеспечить внутренний контроль качества медицинской помощи по трансплантации органов, включая контроль качества ведения медицинской документации. Рекомендуется проверять все без исключения истории болезни реципиентов и прижизненных доноров органов. Рекомендуется обеспечить проведение патолого-анатомических вскрытий лиц, умерших в стационаре и ставших эффективными донорами (для исключения смерти в связи с проведением лечебно-диагностических мероприятий, пункт 5 Приложения № 1 к приказу Минздрава России от 6 июня 2013 г. № 354н). Целесообразно обеспечить гистологический контроль трансплантатов органов, направленных на утилизацию.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России рекомендует медицинским организациям организовать ведение Журнала учета пациентов в листе ожидания трансплантации органа, Журнала учета пациентов с трансплантированными органами, Журнала учета специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи по трансплантации органов / трансплантационных координаторов.

Медицинским организациям, оказывающим медицинскую помощь по трансплантации органов, осуществляющим медицинскую деятельность, связанную с донорством органов в целях трансплантации, необходимо организовать работу таким образом, чтобы обеспечить соблюдение врачебной тайны в

части сведений о доноре и реципиенте (Закон РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-І, статья 14).

При наличии в регионе комиссии по отбору пациентов на заместительную почечную терапию рекомендуется ввести в ее состав главного внештатного специалиста-трансплантолога.

Обеспечить условия для проведения HLA-типирования всех доноров и реципиентов почки по трем локусам (A, B, Dr) в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по трансплантации почки. Прямую перекрестную пробу на совместимость донора и потенциального реципиента (реакция cross-match) выполнять лимфоцитотоксическим тестом (серологический метод) либо методом проточной цитометрии. Для выполнения лимфоцитотоксического теста обеспечить в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по трансплантации органов, наличие инвертированного микроскопа.

Обеспечить информирование и рациональное направление пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, в федеральные медицинские центры Минздрава России, с учетом их территориального расположения, специализации по видам трансплантации, объемам высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация».

Региональному органу здравоохранения надлежит обеспечить финансирование медицинской помощи по трансплантации органов, включая работы, связанные с донорством органов, из регионального бюджета. Полномочия: части 2, 9.1, 9.2 статьи 83 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В частности, целевое расходование средств, выделенных для финансового обеспечения работ, связанных с донорством органов.

На основе утвержденных стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций рассчитать и утвердить тарифы обязательного медицинского страхования для оказания медицинской помощи пациентам, находящимся под динамическим наблюдением в листе ожидания трансплантации органа, находящимся под динамическим наблюдением после трансплантации органа.

Обеспечить приемлемый уровень донорской и трансплантационной активности. Целевое значение показателя «число эффективных доноров органов» при планировании развития донорства органов в регионе на период до 5 лет не должно быть ниже 15 на 1 млн населения. Целевое значение показателя «число трансплантаций почки» при планировании развития трансплантации органов в регионе на период до 5 лет не должно быть ниже 30 на 1 млн населения. Проработать стратегию и(или) план мероприятий по внедрению в регионе (в медицинской организации) высокотехнологичных методов лечения заболеваний с помощью трансплантации экстраренальных орга-

нов (печени, сердца, легких, поджелудочной железы). Проработать стратегию и(или) план мероприятий по рациональному использованию органов от посмертных доноров, пригодных для трансплантации, но не востребованных в регионе (в медицинской организации).

Обеспечить внедрение методики лапароскопического выполнения изъятия донорской почки от прижизненного донора в случае выполнения в медицинской организации родственных трансплантаций почки.

Обеспечить мониторинг концентрации иммунодепрессантов в крови у пациентов после пересадки органов в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (приказ Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1575н). Исключить добор доз препарата разных торговых наименований внутри одного международного непатентованного наименования у пациентов с трансплантированными органами, руководствуясь клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества «Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом».

Обеспечить проведение дистанционных консультаций с ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в соответствии с утвержденным перечнем заболеваний (состояний) в объеме не менее 10% профильных пациентов. Включить в систему контроля эффективности, безопасности и качества фармакотерапии дистанционные консультации.

Регламентировать и обеспечить контроль регионального органа здравоохранения случаев передачи невостребованных, но пригодных для трансплантации донорских органов в медицинские организации, расположенные в других субъектах РФ. Регламентировать и обеспечить контроль регионального органа здравоохранения случаев утилизации невостребованных, но пригодных для трансплантации донорских органов.

Разместить на официальном сайте регионального органа здравоохранения, подведомственных медицинских организаций ссылку на официальный ресурс Минздрава России, посвященный донорству и трансплантации органов, donorstvo.org.

При наличии в регионе государственного медицинского университета организовать в нем образовательный курс «Основы донорства и трансплантации органов человека» для студентов-медиков (6-й курс). Рекомендуется использовать методические разработки кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

Обеспечить сотрудничество с общественными организациями, представляющими в регионе и в РФ ин-

тересы пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, а также пациентов после трансплантации органов.

Обеспечить сотрудничество с общественными организациями, представляющими в регионе и в РФ интересы профессионального медицинского сообщества специалистов в области донорства и трансплантации органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При решении задачи по организации или по развитию программы донорства и трансплантации органов в субъекте РФ руководители и специалисты органов здравоохранения и медицинских организаций сталкиваются с широким кругом управлеченческих задач, которые требуют ресурсного и правового обеспечения, мониторинга и администрирования.

В связи с этим ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России рекомендует решать указанную задачу с помощью дорожной карты (плана) развития донорства и трансплантации органов в регионе, что позволяет обеспечить стабильность и последовательность развития, запланировать ресурсную базу для развития, обеспечить координацию и контроль.

По результатам анализа материалов выездных мероприятий в регионы и отчетов по ним ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России подготовил типовые решения для региональных органов здравоохранения и медицинских организаций по совершенствованию организации медицинской помощи по профилю «трансплантация» в субъектах РФ. Тем самым предложена методическая основа для разработки дорожных карт (планов) развития донорства и трансплантации органов в регионах.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и дальше будет оказывать методическую помощь руководителям и специалистам региональных органов здравоохранения и медицинских организаций по вопросам подготовки и реализации дорожных карт (планов) развития в рамках реализации своих полномочий национального медицинского исследовательского центра по профилю «трансплантация».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы*. Вып. I / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010: 408, 8–20. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009.

- Transplantology 2009: results and prospects.* Vol. I / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2010: 408, 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 464, 18–32. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. *Transplantology: results and prospects.* Vol. II. 2010 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2011: 464, 18–32.
 3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 416, 14–37. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. III. 2011 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2012: 416, 14–37.
 4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 304, 8–28. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2013: 304, 8–28.
 5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 352, 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013 (VI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. V. 2013 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2014: 352, 32–57.
 6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 488, 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2015: 488, 44–75.
 7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 448, 38–71. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 488, 38–71.
 8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 368, 33–66. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 368, 33–66.
 9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 392, 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 392, 26–63.
 10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российской трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 504, 46–85. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects.* Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 504, 46–85.

Статья поступила в редакцию 10.04.2020 г.
The article was submitted to the journal on 10.04.2020

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (1 экземпляр, через 1,5 pt интервала, Times New Roman, 12 pt), а также в виде идентичного файла Microsoft Word на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл).

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

- **Название статьи**

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

- **Авторы статьи**

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как в заграничном паспорте или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

- **Название учреждения**

- Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

- **Для корреспонденции**

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

О.П. Шевченко^{1,2}, А.В. Аксенова¹, А.А. Улыбышева^{1,3}, Н.П. Можейко¹, Е.А. Никитина¹, В.И. Орлов¹, Е.А. Стаканова¹, А.О. Шевченко^{1,2}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Аксенова Александра Владимировна

Адрес:

Тел.:

E-mail:

Comparative analysis of diagnostic significance of biomarkers' panels in cardiac recipients in the long term period after transplantation

O.P. Shevchenko^{1,2}, A.V. Aksyonova¹, A.A. Ulybysheva^{1,3}, N.P. Mozheiko¹, E.A. Nikitina¹, V.I. Orlov¹, E.A. Stakhanova¹, A.O. Shevchenko^{1,2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

For correspondence

Aksyonova Alexandra Vladimirovna

Address:

Tel.

E-mail:

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использование электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы:

Цель (Objective),

Материалы и методы (Materials and methods),

Результаты (Results),

Заключение (Conclusion).

В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*keywords*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Указание о конфликте интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Данная информация приводится перед текстом статьи.

5. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах **СИ**.

6. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российской трансплантологической общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khotyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

- 2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия**
Трапезникова МФ, Филипцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулакчов СМ. Лечение структур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. *Trapeznikova MF, Filipstev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM.* Lechenie struktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
- 3. Статья из англоязычного журнала**
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
- 4. Англоязычная монография**
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
- 5. Русскоязычная монография**
Готье СВ, Константинов БА, Цибульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsirulnikova OM.* Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.
- 6. Диссертация (автореферат диссертации)**
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. *Orlova OV.* Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v progno-

zirovaniii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. M., 2009, 84.

7. Ресурс в сети Internet
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в электронном виде (формат JPEG или TIF с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размежом не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Названия таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

Textual material should be presented in A4 format (1 copy, 1,5 pt spaced, font type Times New Roman, size 12 pt), as well as in Microsoft Word file of the identical content on electronic media (CD, attached to an e-mail file).

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.

- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective, Materials and methods, Results, Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, p = , specificity, respectively ...% and ...%, p = ...*».

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in **SI** units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed to the Editor at:

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs

V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: dim_vel@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – к. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	80248 (индекс издания) количество комплектов									
на 2020 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда			(почтовый индекс)			(адрес)					
Кому			(фамилия, инициалы)								
Ф. СП-1									ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		
									на журнал		
									80248		
									(индекс издания)		
ВЕСТНИК			ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ								
стои- мость			подписки			руб.		коп.		количество комплектов	
			пере- адресовки			руб.		коп.			
на 2020 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда			(почтовый индекс)			(адрес)					
Кому			(фамилия, инициалы)								

Перепечатка опубликованных в журнале материалов
допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности
за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ,
№ 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 3.07.20.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514,

тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

3ака3 5324

