

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Russian Journal
of Transplantology
and Artificial Organs

ТОМ XXIII

№2–2021

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛИ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»
ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ
ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

2021. Том XXIII. № 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. Борзенко (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
В.Н. Попцов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
О.Н. Резник (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н., профессор
Р.Ш. Сaitгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор
О.М. Цирульников (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»
SHUMAKOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER
OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS
I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
(SECHENOV UNIVERSITY)

2021. Vol. XXIII. № 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. Mironkov, MD, PhD, professor.
E-mail: mironkov@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
V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
O.N. Reznik (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor
R.Sh. Saitgareev (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
O.M. Tsurulnikova (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. Vasiliev (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. Sukhih (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. Шукшинская, 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>

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Трансплантология и искусственные органы в новой номенклатуре научных специальностей: гармоничное сочетание стабильности и обновления
С.В. Готье

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Использование ротационной коронароангиографии у реципиентов сердца
С.А. Саховский, Е.А. Кальченко, Б.Л. Миронков

Взаимосвязь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с дозой такролимуса у детей – реципиентов печени
Р.М. Курабекова, О.М. Цирульников, О.Е. Гичкун, Г.А. Олефиренко, И.Е. Пащикова, А.А. Бельченков, О.П. Шевченко

Анализ выживаемости реципиентов и трансплантатов после первичной и повторной трансплантации почки
А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина, И.В. Дмитриев, В.Е. Виноградов, А.И. Казанцев

Инвазивный аспергиллез легких после трансплантации сердца
М.А. Симоненко, М.Ю. Ситникова, П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова, М.А. Борцова, К.И. Моносова, Л.А. Васильева, Л.Б. Митрофанова, Г.В. Николаев, М.Л. Гордеев, М.А. Карпенко

Трансплантация почки в Казахстане: проблема дефицита донорских органов
С.А. Абдугафаров, М.Н. Асыкбаев, Д.Ж. Сапарбай

Опыт аллотрансплантации трупной почки в Красноярской краевой клинической больнице
В.С. Арутюнян, А.В. Кеосьян, М.А. Фирсов, Д.П. Евдокимов, М.Р. Цокаев, О.С. Амелчугова, Э.В. Лукичева

ВОПРОСЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Непосредственные результаты лечения тяжелого кальциноза фиброзного кольца митрального клапана
Р.М. Муратов, М.Н. Соркомов, А.С. Сачков, С.И. Бабенко, А.М. Слепцова, М.И. Терехов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай применения терапевтического плазмообмена для лечения рецидива фокально-сегментарного гломерулосклероза у ребенка после трансплантации почки
И.А. Милосердов, В.С. Богданов, П.М. Гаджиева, Д.А. Сайдулаев, А.А. Карташев, Е.Г. Куликова, И.Е. Пащикова

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Transplantology and artificial organs in the new nomenclature of scientific specialties: a harmonious combination of stability and renewal
S.V. Gautier

ORGAN TRANSPLANTATION

- 8 Rotational coronary angiography in heart transplant recipients
S.A. Sakhovsky, E.A. Kalchenko, B.L. Mironkov
- 13 Correlation between insulin-like growth factor 1 levels and tacrolimus dose in pediatric liver recipients
R.M. Kurabekova, O.M. Tsurulnikova, O.E. Gichkun, G.A. Olefirenko, I.E. Pashkova, A.A. Belchenkov, O.P. Shevchenko
- 21 Analysis of recipient and graft survival after primary and second kidney transplantation
A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina, I.V. Dmitriev, V.E. Vinogradov, A.I. Kazantsev
- 30 Invasive pulmonary aspergillosis after heart transplantation
M.A. Simonenko, M.Yu. Sitnikova, P.A. Fedotov, Yu.V. Sazonova, M.A. Bortsova, K.I. Monosova, L.A. Vasilieva, L.B. Mitrofanova, G.V. Nikolaev, M.L. Gordeev, M.A. Karpenko
- 36 Kidney transplantation in Kazakhstan: the burden of organ shortage
S.A. Abdugafarov, M.N. Asykbayev, D.J. Saparbay
- 41 Cadaveric kidney allotransplantation at Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
V.S. Arutyunyan, A.V. Keosyan, M.A. Firsov, D.P. Evdokimov, M.R. Tsokaev, O.S. Amelchugova, E.V. Lukicheva

CARDIOVASCULAR ASPECTS OF TRANSPLANT SURGERY

- 52 Immediate outcomes of treatment of severe mitral annular calcification
R.M. Muratov, M.N. Sorcomov, A.S. Sachkov, S.I. Babenko, A.M. Sleptsova, M.I. Terekhov

CLINICAL CASES

- 60 A clinical case of using therapeutic plasma exchange for the treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in a child after kidney transplantation
I.A. Miloserdov, V.S. Bogdanov, P.M. Gadzhieva, D.A. Saydulaev, A.A. Kartashev, E.G. Kulikova, I.E. Pashkova

Комплексный хирургический подход к лечению глубокой раневой инфекции грудины у пациента после трансплантации сердца

В.М. Захаревич, В.А. Митиш, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, Д.С. Иванов, А.М. Гольц, А.А. Сухачев, К.С. Кирьяков, О.А. Поздняков, Н.Ю. Захаревич

Неалкогольная энцефалопатия Вернике у пациента с трансплантированной почкой

Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, А.В. Ватазин, Л.А. Шерман

Реконструктивно-пластическая операция на мочевыводящих путях трансплантированной почки

Д.А. Сайдуглаев, В.С. Богданов, М.А. Петряев, А.А. Карташев, А.А. Жариков, С.В. Садовников, И.А. Милосердов

Случай внутрипортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга и трансплантации печени у пациентки с циррозом

А.Р. Шералиев, А.А. Поликарпов, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.А. Гранов

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Численно-экспериментальное обоснование конструкции транскатетерного протеза клапана аорты

Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, А.А. Шилов, Н.А. Щеглова, Т.В. Глушкова, Д.В. Нуштаев, Л.С. Барбараш

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Сверхкритический диоксид углерода как метод снижения цитотоксичности биополимерных и тканеспецифических скаффолдов для тканевой инженерии

Е.А. Немец, А.Э. Лажко, А.М. Григорьев, В.Ю. Белов, В.А. Сургученко, Ю.Б. Басок, А.Д. Кириллова, В.И. Севастьянов

Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит®

Е.Г. Кузнецова, О.М. Курyleva, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, З.З. Гоникова, А.О. Никольская, В.И. Севастьянов

Оценка биосовместимости и антимикробных свойств биodeградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием

Л.В. Антонова, Е.О. Кривкина, В.Н. Сильников, О.В. Груздева, М.А. Резцова, Т.Н. Акентьева, Т.В. Глушкова, В.О. Ткаченко, В.М. Сахарова, Л.С. Барбараш

67 A comprehensive surgical approach to the treatment of deep sternal wound infection after heart transplantation

V.M. Zakharevich, V.A. Mitish, T.A. Khalilulin, A.R. Zakiryaynov, D.S. Ivanov, A.M. Goltz, A.A. Sukhachev, K.S. Kiryakov, O.A. Pozdnyakov, N.Y. Zacharevich

76 Non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a kidney transplant recipient

R.O. Kantariya, O.N. Vetchinnikova, A.V. Vatazin, L.A. Sherman

84 Reconstructive plastic surgery on the urinary tract of a kidney transplant

D.A. Saydulaev, V.S. Bogdanov, M.A. Petryaev, A.A. Kartashev, A.A. Zharikov, S.V. Sadovnikov, I.A. Miloserdov

88 A case report on intraportal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells and liver transplantation in a patient with cirrhosis

A.R. Sheraliev, A.A. Polikarpov, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.A. Granov

ARTIFICIAL ORGANS

95 Numerical and experimental justification of transcatheter aortic valve prosthesis design

E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, A.A. Shilov, N.A. Scheglova, T.V. Glushkova, D.V. Nushtaev, L.S. Barbarash

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

104 Supercritical carbon dioxide as a tool for improving the biocompatible properties of biopolymer and tissue-specific scaffolds for tissue engineering

E.A. Nemets, A.E. Lazhko, A.M. Grigoryev, V.Yu. Belov, V.A. Surguchenko, Yu.B. Basok, A.D. Kirillova, V.I. Sevastianov

114 Comparative analysis of pharmacokinetic parameters of transdermal and intramuscular administration of Galavit®

E.G. Kuznetsova, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, S.V. Kursakov, Z.Z. Gonikova, A.O. Nikolskaya, V.I. Sevastianov

122 Evaluation of the biocompatibility and antimicrobial properties of biodegradable vascular grafts of various polymer composition with atrombogenic and antimicrobial drug coating

L.V. Antonova, E.O. Krivkina, V.N. Silnikov, O.V. Gruzdeva, M.A. Rezvova, T.N. Akentieva, T.V. Glushkova, V.O. Tkachenko, V.M. Sakharova, L.S. Barbarash

Сравнительный анализ протоколов
децеллюляризации лентикулярной ткани роговицы
*С.А. Борзенко, С.В. Костенев, А.В. Дога, А.В. Шацких,
В.Г. Ли, Д.С. Островский, М.Х. Хубецова*

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Патогенетические механизмы, эпидемиология
и классификация острого повреждения почек
у реципиентов сердечного трансплантата
*Я.Л. Поз, А.Г. Строков, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко,
С.В. Готье*

Острые симптоматические судорожные приступы
в раннем послеоперационном периоде
трансплантации печени, почки
*О.М. Цирульникова, А.В. Сыркина, И.А. Милосердов,
И.Е. Пашкова, С.Ю. Олешкевич, И.Б. Комарова*

Особенности течения злокачественных
новообразований на фоне иммуносупрессивной
терапии у реципиентов сердца
*Л.Б. Круглый, Н.Н. Колоскова, А.В. Никулин,
И.В. Пашков, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко*

Перспективы применения искусственных
нейронных сетей для решения задач клинической
трансплантологии
Р.М. Курабекова, А.А. Бельченков, О.П. Шевченко

ПОЗДРАВЛЯЕМ С 75-ЛЕТИЕМ МОГЕЛИ ШАЛВОВИЧА ХУБУТИЯ

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ АЛЕКСЕЯ ВАСИЛЬЕВИЧА ШАБУНИНА

ИНФОРМАЦИЯ

V Российский национальный конгресс
«Трансплантация и донорство органов»

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

Требования к публикациям

137 Comparative analysis of protocols for decellularization
of corneal lenticular tissue
*S.A. Borzenok, S.V. Kostenov, A.V. Doga, A.V. Shatskikh,
V.G. Li, D.S. Ostrovskiy, M.K. Khubetsova*

REVIEWS

147 Pathogenetic mechanisms, epidemiology
and classification of acute kidney injury in heart
transplant recipients
*I.L. Poz, A.G. Strokov, V.N. Poptsov, A.O. Shevchenko,
S.V. Gautier*

158 Early postoperative seizures in liver and kidney
recipients
*O.M. Tsurulnikova, A.V. Syrkina, I.A. Miloserdov,
I.E. Pashkova, S.Yu. Oleshkevich, I.B. Komarova*

167 Clinical features of malignant tumors against
the background of immunosuppressive therapy
in transplant heart recipients
*L.B. Krougly, N.N. Koloskova, A.V. Nikulin, I.V. Pashkov,
V.N. Poptsov, A.O. Shevchenko*

177 Prospects for the use of artificial neural networks
for problem solving in clinical transplantation
R.M. Kurabekova, A.A. Belchenkov, O.P. Shevchenko

183 CONGRATULATION TO MOGELI KHUBUTIA

184 CONGRATULATION TO ALEXEY SHABUNIN

INFORMATION

186 V Russian National Congress
«Transplantation and Organ Donation»

187 On scientific and medical personnel training
at Shumakov National Medical Research Center
of Transplantology and Artificial Organs

188 Instructions to authors

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ В НОВОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ НАУЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ: ГАРМОНИЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ОБНОВЛЕНИЯ

В 2021 году в нашей стране утверждена новая номенклатура научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России № 118 от 24 февраля 2021 года). Изменения предприняты с целью развития перспективных научных направлений и междисциплинарных исследований, а также актуализации наименований научных специальностей.

Номенклатура научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, – это важный инструмент реализации государственной политики в сфере подготовки и аттестации научных и научно-педагогических кадров, создающий предпосылки для концентрации усилий научного сообщества на развитии перспективных научных направлений. Новая номенклатура направлена также на интеграцию современной российской науки в международное научное пространство.

В новой номенклатуре научная специальность «трансплантология и искусственные органы» (3.1.14, медицинские и биологические науки) сохранила свое самостоятельное место, интегрировала в себя смежные направления науки и входит в группу научных специальностей «Клиническая медицина».

Трансплантология, опираясь на новейшие достижения науки и биомедицинских технологий, продолжает свое развитие в тесной связи с ин-



TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS IN THE NEW NOMENCLATURE OF SCIENTIFIC SPECIALTIES: A HARMONIOUS COMBINATION OF STABILITY AND RENEWAL

A new nomenclature of scientific specialties under which academic degrees are awarded was approved in Russia in 2021 by Order No. 118 of the Russian Ministry of Education and Science, dated February 24, 2021. The changes were undertaken with the aim of developing emerging research areas and interdisciplinary research, as well as updating the names of scientific specialties.

The nomenclature of scientific specialties under which academic degrees are awarded is an important tool for implementing state policy on training and certification of scientific and pedagogical personnel, creating preconditions for concentrating the efforts of the scientific community on development of up-and-coming research areas. The new nomenclature is also targeted at integrating modern Russian science into the international scientific space.

In the new nomenclature, scientific specialty «Transplantology and artificial organs» (3.1.14, medical and biological sciences) has retained its free-standing position, integrated into itself allied areas of science and is included in group of scientific specialties «Clinical medicine».

Relying on the latest achievements in science and biomedical technology, transplantology continues to evolve in close connection with innovative, cellular and bioengineering technologies, regenerative

новационными, клеточными и биоинженерными технологиями, регенеративной медициной, созданием и применением биоискусственных органов и систем.

В проекте обновленной редакции паспорта специальности «трансплантология и искусственные органы» сохранены основные характеристики, заложенные еще 35 лет назад при открытии специальности, но существенно расширен раздел «области исследования», отражающий современный уровень развития последних.

Можно констатировать, что современная трансплантология – яркий пример стабильного развития и возможностей современной медицины – прочно завоевала свои позиции и как многопрофильная научная дисциплина, и как область клинической медицины, связанная с инновационными технологиями, использующая новейшие достижения естественных и точных наук. По сути, трансплантология является интегральной областью научных исследований, аккумулирующих и активно использующих достижения иммунологии, молекулярной биологии и биохимии, биотехнологии, точных наук (биомеханика, биоинженерия и др.), тесно связанной с обоснованной инновационной политикой.

С уважением,
академик РАН С.В. Готье



medicine, creation and use of bioartificial organs and systems.

The draft of the updated version of the passport of specialty «Transplantology and artificial organs» retains the basic characteristics laid down 35 years ago when the specialty was created. However, the section «fields of research» was significantly expanded, reflecting its current level of development.

It can be said that modern transplantology is a vivid example of the stable development and potentials of modern medicine; it has solidly gained its positions both as a multidisciplinary research discipline and as a field of clinical medicine that is associated with innovative technology, using the latest achievements in natural and exact sciences. Transplantology is arguably an integral area in scientific research, accumulating and actively using achievements in immunology, molecular biology, biochemistry, biotechnology, exact sciences (biomechanics, bioengineering, etc.), and closely connected to a sound innovation policy.

Sincerely,
Sergey Gaultier
Member, Russian Academy of Sciences

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-8-12

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОТАЦИОННОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

С.А. Саховский, Е.А. Кальченко, Б.Л. Миронков

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

Коронарная ангиография как скрининговый метод выявления поражения коронарного русла приобретает все большее значение в деятельности трансплантологических центров. Ангиографическое исследование коронарных артерий выполняется потенциальным реципиентам различных органов, родственным донорам и ежегодно реципиентам сердца. Учитывая тяжелое состояние реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде и ежегодные ангиографические исследования, необходимо стремиться к уменьшению лучевой нагрузки на организм и снижению дозы используемых рентгеноконтрастных препаратов. **Цель:** оценка возможности применения ротационной коронароангиографии в деятельности трансплантологического центра. **Материалы и методы.** Наблюдали 254 пациента, которым выполнили коронароангиографию. Возраст исследуемых составлял от 21 до 79 лет (ср. $46,92 \pm 1$), 90% были мужчины. Все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу входили 142 пациента, которым выполняли ротационную ангиографию коронарных артерий, 2-я группа была контрольной (где выполнялась классическая полипроекционная КАГ) и включала 112 человек. Первая группа была разделена на 2 подгруппы – это подгруппа пациентов после трансплантации сердца, которым вместе с коронароангиографией выполняли эндомиокардиальную биопсию ($n = 51$), и подгруппа пациентов которым выполняли только ротационную коронароангиографию. **Результаты.** У 91% пациентов КАГ была выполнена радиальным доступом. В первой группе стенотическое поражение было выявлено у 33 пациентов: у 19 – однососудистое, у 9 – двухсосудистое, у 5 – трехсосудистое поражение. Всего было выявлено 56 гемодинамически значимых стенозов, 9 из которых составляли хронические тотальные окклюзии. У 83 пациентов (60%) было достаточно выполнения всего по 2 серии ротационных съемок (одна – левой коронарной артерии и одна – правой). У 32 (23%) пациентов потребовалось выполнение еще одной уточняющей проекции, у 17 – двух и у 9 – от 3 до 5 дополнительных проекций. В 3 случаях был переход на полипроекционную коронароангиографию. Среднее количество использованного контрастного вещества составило $24,4 \pm 0,9$ мл, средняя доза рентгеновского облучения составила $34561,3 \pm 1695,2 \text{ mGycm}^2$. Потребность в контрастном веществе была достоверно выше в группе сравнения и составляла $24,4 \pm 0,9$ и $103,5 \pm 1,7$ мл соответственно. Средняя доза рентгеновского облучения в основной группе составляла $34561,3 \pm 1695,2 \text{ mGycm}^2$, в группе сравнения $41430,9 \pm 4141,7 \text{ mGycm}^2$, однако достоверного различия в группах не было. Подгрупповой анализ показал, что пациенты, которым выполняли только ротационную КАГ, имели меньшую лучевую нагрузку по сравнению с пациентами, которым выполняли КАГ в сочетании с ЭМБ, а также достоверно меньшую нагрузку, чем в группе сравнения. **Заключение.** Ротационная коронароангиография может рассматриваться как метод выбора в деятельности трансплантологических центров, где требуется скрининговая диагностика состояния коронарного русла, эквивалентный по информативности и безопасности. Ротационная коронароангиография позволяет более чем в три раза уменьшить количество вводимого контрастного вещества, что, в свою очередь, снижает число сопутствующих этому рисков осложнений, а также уменьшить лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал.

Ключевые слова: ротационная коронароангиография, трансплантация сердца, трансплантология.

Для корреспонденции: Саховский Степан Анатольевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 636-00-31. E-mail: milifolium@gmail.com

Corresponding author: Stepan Sakhovsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 636-00-31. E-mail: milifolium@gmail.com

ROTATIONAL CORONARY ANGIOGRAPHY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

S.A. Sakhovsky, E.A. Kalchenko, B.L. Mironkov

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

As a screening method for detecting coronary lesions, coronary angiography (CAG) is becoming increasingly important in the activities of transplant centers. Angiography examination of coronary arteries is performed in potential recipients of various organs, related donors, and annually in heart recipients. Given the grave condition of recipients in the early post-transplant period and annual angiographic studies, it is necessary to strive for reduction of radiation load on the body and reduction of dose of X-ray contrast agents used. **Objective:** to assess the possibilities of using rotational CAG in the activities of transplant centers. **Materials and methods.** We observed 254 patients who underwent CAG. Their ages ranged from 21 to 79 years (mean 46.92 ± 1), and 90% were men. All patients were divided into two groups: group 1 included 142 patients who underwent rotational CAG, while group 2 was the control group (where classical polyprojection CAG was performed) and included 112 patients. Group 1 was divided into 2 subgroups – the subgroup of patients after heart transplantation who underwent endomyocardial biopsy along with CAG ($n = 51$), and the subgroup of patients who underwent only rotational CAG. **Results.** In 91% of patients, CAG was performed by radial access. In group 1, stenotic lesions were detected in 33 patients: 19 had single-vessel lesions, 9 had two-vessel lesions, and 5 had three-vessel lesions. A total of 56 hemodynamically significant stenoses were detected, 9 of which were chronic total occlusions. In 83 patients (60%), performing only 2 series of rotational scans (one left and one right coronary artery) was sufficient. In 32 (23%) patients, one more clarifying projection was required, in 17 patients two and in 9 – 3–5 additional projections. In 3 cases, we switched to polyprojection CAG. The average amount of contrast agent used was 24.4 ± 0.9 ml, the average X-ray dose was 34561.3 ± 1695.2 mGycm². The need for a contrast agent was significantly higher in the comparison group – 24.4 ± 0.9 mL and 103.5 ± 1.7 mL, respectively. The average X-ray dose in the main group was 34561.3 ± 1695.2 mGycm², in the comparison group 41430.9 ± 4141.7 mGycm². However, there was no significant difference between the groups. Subgroup analysis showed that patients who underwent only rotational CAG had lower radiation exposure compared to patients who underwent CAG combined with endomyocardial biopsy (EMB), as well as significantly lower load compared to the control group. **Conclusion.** Rotational CAG can be considered as the method of choice at transplant centers, where screening diagnostics of the state of the coronary bed is required, which is equivalent in terms of information content and safety. Rotational CAG allows to reduce the amount of injected contrast agent by more than three times, which in turn reduces the number of associated complications, as well as the radiation exposure of patients and medical personnel.

Keywords: rotational coronary angiography, heart transplantation, transplantology.

ВВЕДЕНИЕ

Коронарная ангиография как скрининговый метод выявления поражения коронарного русла приобретает все большее значение в деятельности трансплантологических центров [1, 2]. Омоложение атеросклероза в современной цивилизации и все большее его распространение в популяции уменьшает пул потенциальных доноров и становится противопоказанием для реципиентов [3]. Особой категорией пациентов, у которых коронарная ангиография рассматривается как золотой стандарт в оценке состояния венечных артерий, являются реципиенты сердца. Данным пациентам сразу после операции трансплантации сердца с целью выявления донор-ассоциированного атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата, и впоследствии ежегодно, выполняется скрининговая КАГ для выявления и контроля прогрессирования васкулопатии трансплантата сердца. Каждому родственному доно-

ру органов старше 30 лет, а также всем реципиентам других органов, за исключением пациентов детского возраста, перед операцией по изъятию и трансплантации выполняют КАГ [4]. Ротационная коронарная ангиография, является относительно современным методом, которой позволяет максимально оптимизировать процедуру КАГ путем снижения времени процедуры и уменьшения использования контрастного вещества. Последнее особенно актуально для пациентов с терминальной почечной недостаточностью, потенциальным реципиентам с тяжелой сопутствующей патологией, а также потенциальным родственным донорам, которые после выполнения КАГ подвержены контраст-индуцированной нефропатии, что, в свою очередь, требует коррекции и переноса сроков трансплантации. Рассмотрение преимуществ ротационной коронарной ангиографии в сравнении с классической полипроекционной КАГ является

актуальным вопросом в трансплантологической практике.

Цель: сравнить ротационную коронарную ангиографию с классической у пациентов трансплантологического центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты наблюдения за 254 пациентами, которые поступили в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с 2018-го по 2020 год для выполнения коронарографии. Возраст исследуемых составлял от 21 до 79 лет (ср. $46,92 \pm 1$), 90% были мужчины. Все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу входили 142 пациента, которым выполняли ротационную ангиографию коронарных артерий, 2-я группа была контрольной (где выполнялась классическая полипроекционная КАГ) и включала 112 человек. Первая группа была разделена на 2 подгруппы – это подгруппа пациентов после ОТТС, которым вместе с коронароангиографией выполняли ЭМБ ($n = 51$), и подгруппа пациентов, которым выполняли только ротационную коронароангиографию. Все пациенты проходили стандартное обследование, которое включало ЭКГ, ЭхоЭКГ. ЭКГ включало 12-канальную регистрацию потенциалов сердца на аппарате «Megasart» фирмы «Siemens» (Германия). ЭхоЭКГ проводили на аппарате «VIVID 9» фирмы «GE» (США). Классическую полипроекционную коронарную ангиографию (КГ) выполняли по методике М. Judkins бедренным или радиальным доступом на аппарате ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). Стандартный протокол включал в себя 5 проекций для левой коронарной артерии и 2 проекции для правой. Ротационную коронароангиографию выполняли на аппарате ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды) при помощи программы XperSwing.

Данные исследования обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 22. В исследовании приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность отличий оценивали критериями для непараметрических переменных:

критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни (U-критерий) для сравнения независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Успех процедуры составил 100%. У 91% пациентов КАГ была выполнена радиальным доступом, остальным – феморальным. Технические сложности при радиальном доступе были у 10 пациентов: 2 – сосудистые петли плечевой или лучевой артерии, 1 – окклюзия лучевой артерии, 7 – выраженный спазм лучевой артерии. В двух случаях потребовалась конверсия доступа на феморальный. Для выполнения 90% коронароангиографий требовался один билатеральный диагностический катетер. Ни у одного из исследуемых пациентов не выявлено признаков контрастиндуцированной нефропатии.

При анализе первой группы в результате КАГ стенотическое поражение было выявлено у 33 пациентов: у 19 – однососудистое, у 9 – двухсосудистое, у 5 – трехсосудистое поражение. Всего было выявлено 56 гемодинамически значимых стенозов, 9 из которых, составляли хронические тотальные окклюзии. У 83 пациентов (60%) было достаточно выполнения всего по 2 серии ротационных съемок (одна – левой коронарной артерии и одна – правой). Из-за тяжести и распространенности стентического поражения у 32 (23%) пациентов потребовалось выполнение еще одной уточняющей проекции, у 17 – двух и у 9 – от 3 до 5 дополнительных проекций. В 3 случаях был переход на полипроекционную КАГ. Среднее количество использованного контрастного вещества составило $24,4 \pm 0,9$ мл, средняя доза рентгеновского облучения составила $34561,3 \pm 1695,2$ мГу см^2 .

При сравнении групп пациентов, которым проводилась ротационная и «классическая» полипроекционная КАГ, была выявлена достоверно большая потребность в контрастном веществе – $24,4 \pm 0,9$ и $103,5 \pm 1,7$ мл соответственно. Средняя доза рентгеновского облучения в основной группе составляла $34561,3 \pm 1695,2$ мГу см^2 , в группе сравнения – $41430,9 \pm 4141,7$ мГу см^2 , однако достоверного различия в группах не было. Показатели лучевой нагрузки представлены в таблице.

Таблица

Сравнение групп (подгрупп) по количеству использованного контрастного вещества и дозе рентгеновского облучения

Comparison of groups (subgroup groups) by the amount of contrast agent used and X-ray dose

	Основная группа		Группа сравнения	p
	Подгруппа КАГ	Подгруппа КАГ + ЭМБ		
Количество использованного контрастного вещества, мл	24,4 ± 0,9		103,5 ± 1,7	0,001
Доза, mGycm	34561,3 ± 1695,2		41430,9 ± 4141,7	0,678
	28390,9 ± 1679,8			0,001

Данное обстоятельство можно объяснить тем, что у 51 пациента вместе с КАГ выполнялась эндомиокардиальная биопсия, которая увеличивала время рентгеноскопии, и соответственно, лучевую нагрузку. Это подтвердил подгрупповой анализ, который показал, что пациенты, которым выполняли только ротационную КАГ, имели меньшую лучевую нагрузку по сравнению с пациентами, которым выполняли КАГ в сочетании с ЭМБ, а также достоверно меньшую нагрузку по сравнению с группой сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение коронарных артерий пересаженного сердца является основной причиной гибели трансплантата у реципиентов сердца, что, в свою очередь, снижает качество жизни и увеличивает смертность у данной категории пациентов. Коронарная ангиография остается методом выбора в скрининге для выявления донор-ассоциированного атеросклероза венечных артерий в раннем послеоперационном периоде. Последние рекомендации по ведению пациентов с ТС рассматривают коронарную ангиографию как «золотой стандарт» выявления поражения коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде и болезни коронарных артерий (БКАПС) в отдаленном периоде. Характер поражения коронарного русла определяется по классификации S.Z. Gao, которая была модифицирована сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России [5, 6]. Стэнфордская классификация используется для описания морфологии коронарных поражений от дискретного атеросклероза до концентрической облитерации артерий [5, 7]. Однако анализ полипроекционных ангиограмм может недооценивать как распространенность, так и степень БКАПС из-за ремоделирования сосудов, вовлекающего все коронарное русло, что на ранней стадии не всегда уменьшает диаметр просвета [8, 9]. Следовательно, ангиограммы следует интерпретировать серийно, так как новые и концентрические поражения могут быть не визуализированы на одноплоскостных ангиограммах. Из-за этих ограничений для повышения чувствительности обнаружения БКАПС были предложены дополнительные методы визуализации, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОСТ) и т. п. Технологический прогресс в ангиографическом оборудовании и программном обеспечении дали возможность выполнять ротационную коронарную ангиографию. Ротационная коронароангиография (рКАГ) — это относительно новый метод визуализации, который включает в себя предварительно заданный алгоритм вращения рентгеновской трубки вокруг пациента во всех необходимых осях. Полученные ангиограммы дают значительно больше информации и позволяют реконструировать трехмерное

изображение сосудистого русла и визуализировать каждую коронарную артерию в разных проекциях с помощью однократного введения рентгенконтрастного вещества в систему левой или правой коронарной артерии [10–12]. Многочисленные исследования показали преимущества ротационной ангиографии, включая уменьшение объема рентгенконтрастного вещества, снижение времени процедуры и меньшее облучение по сравнению со стандартной коронарной ангиографией [13, 14–16]. Исследования взрослых показали, что рКАГ обеспечивает сопоставимое, а в некоторых случаях превосходное качество изображения по сравнению со статической ангиографией для оценки ишемической болезни сердца. Имеются данные об использовании рКАГ у детей. Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) рекомендует проводить коронарную ангиографию даже один раз в год у пациентов после трансплантации сердца [17, 18]. Поскольку пациенты с ОТТС в основном не страдают стенокардией ввиду денервации донорского сердца, стеноз коронарных артерий является случайной находкой, что является прогностическим признаком процесса отторжения трансплантата. Наряду с реципиентами сердца в деятельности трансплантологических центров существуют дополнительные категории пациентов, требующих выполнения скрининговой КАГ, такие как потенциальные реципиенты почек, печени, легких и т. п., родственные доноры органов. Для данных групп пациентов ротационная КАГ предпочтительна как высокоинформативный метод диагностики с минимальными рисками возникновения осложнений (контраст-индуцированная нефропатия и т. п.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротационная коронароангиография представляет относительно новый ангиографический метод, который эквивалентен с точки зрения качества изображения и информативности, требует меньшего использования контрастного вещества, характеризуется меньшим радиационным воздействием и временем выполнения процедуры КАГ по сравнению с «классической» полипроекционной КАГ. Данный подход может быть предпочтительным в деятельности трансплантологических центров, где требуется скрининговая диагностика состояния коронарного русла, потому что является информативным и позволяет снизить более чем в три раза количество вводимого в пациента контрастного вещества и сопутствующие этому риски осложнений, а также уменьшить лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Национальные клинические рекомендации: трансплантация сердца / Под ред. С.В. Готье и др. М.: Российское трансплантологическое общество, 2013: 93. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii: transplantatsiya serdtsa* / Pod red. S.V. Got'e i dr. M.: Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo, 2013: 93.
2. Кальченко ЕА, Гончарова АЮ, Саховский СА. Проблема диагностики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2019; 13 (3): 58–67. *Kal'chenko EA, Goncharova AYU, Sakhovskiy SA. Problema diagnostiki i lecheniya bolezni koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa (obzor literatury). Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2019; 13 (3): 58–67.
3. Саховский СА, Абугов СА, Вартамян ЭЛ, Пурецкий МВ, Поляков РС, Мардарян ГВ, МIRONKOV БЛ. Эндоваскулярная коррекция структурной патологии клапанов и аорты у реципиентов сердца. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (1): 53–59. *Sakhovskiy SA, Abugov SA, Vartanyan EL, Puretskiy MV, Polyakov RS, Mardanyan GV, Mironkov BL. Endovaskulyarnaya korrektsiya strukturnoy patologii klapanov i aorty u retsipientov serdtsa. Endovaskulyarnaya khirurgiya*. 2021; 8 (1): 53–59.
4. Национальные клинические рекомендации: трансплантация печени / Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». 2016: 13. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii: transplantatsiya pecheni* / Professional'naya assotsiatsiya: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya transplantologov «Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo». 2016: 13. URL: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf (дата обращения: 10.03.2021).
5. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 334–340.
6. Казаков ЭН, Кормер АЯ, Честухин ВВ, Голубицкий ВВ. Патология коронарных артерий пересаженного сердца по данным коронарографии. *Трансплантология и искусственные органы*. 1996; 4: 74–77. *Kazakov EN, Kormer AY, Chestukhin VV, Golubitskiy VV. Patologiya koronarnykh arteriy peresazhennogo serdtsa po dannym koronarografii. Transplantologiya i iskusstvennye organy*. 1996; 4: 74–77.
7. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant*. 1989; 8: 349–359.
8. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 15A–20A.
9. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 171–177.
10. Garcia JA, Movassaghi B, Casserly IP, Klein AJ, Chen SY, Messenger JC et al. Determination of optimal viewing regions for X-ray coronary angiography based on a quantitative analysis of 3D reconstructed models. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009; 25: 455–462.
11. Hudson PA, Klein AJ, Kim MS, Wink O, Hansgen A, Casserly IP et al. A novel dual-axis rotational coronary angiography evaluation of coronary artery disease – case presentation and review. *Clin Cardiol*. 2010; 33: E16–E19.
12. Klein AJ, Garcia JA, Hudson PA, Kim MS, Messenger JC, Casserly IP et al. Safety and efficacy of dual-axis rotational coronary angiography vs. standard coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 820–827.
13. Empen K, Kuon E, Hummel A, Gebauer C, Dorr M, Konemann R et al. Comparison of rotational with conventional coronary angiography. *Am Heart J*. 2010; 160: 552–563.
14. Liu HL, Jin ZG, Yang SL, Luo JP, Ma DX, Liu Y, Han W. Randomized study on the safety and efficacy of dual-axis rotational versus standard coronary angiography in. *Chin Med J*. 2012; 125: 1016–1022.
15. Liu H, Jin Z, Deng Y, Jing L. Dual-axis rotational coronary angiography can reduce peak skin dose and scattered dose: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys*. 2014; 15: 4805.
16. Loomba RS, Rios R, Buelow M, Eagam M, Aggarwal S, Arora RR. Comparison of contrast volume, radiation dose, fluoroscopy time, and procedure time in previously published studies of rotational versus conventional coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 43–49.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200.
18. Herre JM. Heart transplant medicine: beyond the guidelines. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 1170–1171.

Статья поступила в редакцию 21.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 21.04.2021

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 С ДОЗОЙ ТАКРОЛИМУСА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Р.М. Курабекова¹, О.М. Цирульникова^{1, 2}, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Г.А. Олефиренко¹,
И.Е. Пашикова¹, А.А. Бельченков¹, О.П. 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

Введение. Для предупреждения посттрансплантационных осложнений, связанных с несбалансированной иммуносупрессией, необходимы объективные показатели, отражающие состояние иммунной системы и ассоциированные с дозой иммуносупрессанта. При трансплантации печени детям важным показателем гепатоцеллюлярной функции и восстановления антропометрических характеристик является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который проявляет свойства как неспецифического, так и селективного иммуномодулятора. **Цель работы** – оценить связь уровня гормона роста и ИФР-1 с дозой и концентрацией такролимуса в крови детей – реципиентов печени и определить возможности использования уровня ИФР-1 для подбора дозы препарата, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови. **Материалы и методы.** Обследовано 156 детей в возрасте от 2 до 105 (медиана – 8) месяцев с циррозом печени различной этиологии, которым выполнялась трансплантация печени от живого родственного донора. Концентрацию гормона роста и ИФР-1 определяли в плазме крови до, через месяц и год после трансплантации с помощью иммуноферментного метода. Остаточную концентрацию такролимуса измеряли в цельной крови пациента иммунохимическим методом. **Результаты.** Уровень гормона роста в крови детей – реципиентов печени не коррелировал с дозой или концентрацией иммуносупрессанта такролимуса через месяц или год после трансплантации, тогда как содержание ИФР-1 было прямо связано с дозой такролимуса через год ($r = 0,41$, $p = 0,001$), но не через месяц после операции. У реципиентов с неосложненным течением посттрансплантационного периода коэффициент корреляции ($r = 0,51$, $p = 0,002$) был выше, чем у реципиентов с осложнениями ($r = 0,26$, $p = 0,17$). Диагностическая эффективность уровня ИФР-1 как объективного критерия для подбора дозы такролимуса, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови, составила $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ [0,58–1,00] ($p = 0,007$). У реципиентов с уровнем ИФР-1 в крови $\geq 115,7$ нг/мл вероятность назначения дозы такролимуса $\geq 0,25$ мг/кг/сут была в 14 раз выше, чем у детей с меньшим содержанием ИФР-1 в крови. Расчетная точность теста составила 83%, положительная прогностичность – 71%, а отрицательная прогностичность – 85%. **Заключение.** Выявлена корреляция уровня ИФР-1 с величиной дозы такролимуса у детей – реципиентов печени через год после трансплантации. Диагностическая эффективность ИФР-1 как потенциального показателя для подбора дозы такролимуса, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови, составляет 80%, что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение теста для оценки эффективности иммуносупрессии и подбора индивидуальной дозы иммуносупрессанта.

Ключевые слова: трансплантация печени от живого родственного донора; врожденные заболевания желчевыводящих путей, биомаркер, эффективность иммуносупрессии.

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Olga Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

CORRELATION BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 LEVELS AND TACROLIMUS DOSE IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

R.M. Kurabekova¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, O.E. Gichkun^{1, 2}, G.A. Olefirenko¹, I.E. Pashkova¹, A.A. Belchenkov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Introduction. To prevent post-transplant complications associated with unbalanced immunosuppression, objective indicators reflecting the state of the immune system and associated with the immunosuppressant dose are required. In pediatric liver transplantation, an important indicator of hepatocellular function and restoration of anthropometric characteristics is insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which exhibits both nonspecific and selective immunomodulator properties. **Objective:** to assess the correlation between growth hormone and IGF-1 levels and tacrolimus dose and blood concentrations in pediatric liver recipients and to determine the possibility of using the IGF-1 level in selecting the drug dose required to achieve its target concentration in the blood. **Materials and methods.** We examined 156 children aged from 2 to 105 (median – 8) months with liver cirrhosis of various etiology, who received liver from a living related donor. The concentration of growth hormone and IGF-1 was determined in blood plasma before, one month, and one year after transplantation using the enzyme-linked immunosorbent assay. Tacrolimus residual concentration was measured in the patient's whole blood by immunochemical method. **Results.** Growth hormone levels in the blood of pediatric liver recipients did not correlate with the dose or concentration of immunosuppressant tacrolimus one month or one year after transplantation, whereas the IGF-1 content was directly related to tacrolimus dose one year later ($r = 0.41$, $p = 0.001$), but not a month after surgery. The correlation coefficient was higher in uncomplicated post-transplant recipients ($r = 0.51$, $p = 0.002$) than in those with complications ($r = 0.26$, $p = 0.17$). The diagnostic efficiency of the IGF-1 level as an objective criterion for selecting the tacrolimus dose required to achieve its target blood concentration was 0.80 ± 0.11 ; 95% CI [0.58–1.00] ($p = 0.007$). In recipients with blood IGF-1 levels ≥ 115.7 ng/mL, the probability of prescribing a tacrolimus dose ≥ 0.25 mg/kg/day was 14 times higher than in children with lower blood IGF-1 levels. The estimated accuracy of the test was 83%, positive predictive value was 71%, and negative predictive value was 85%. **Conclusion.** The IGF-1 level was found to correlate with tacrolimus dose in liver transplant recipients one year after transplantation. The diagnostic efficiency of IGF-1 as a potential indicator for choosing the tacrolimus dose required to achieve its target blood concentration is 80%, which suggests further study of the test to assess the effectiveness of immunosuppression and selection of an individual immunosuppressant dose.

Keywords: living-donor liver transplantation, congenital biliary tract diseases, biomarker, effectiveness of immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

После трансплантации органов для предупреждения отторжения всем пациентам назначаются иммуносупрессивные препараты, которые, в свою очередь, могут иметь побочные эффекты [1, 2]. В состав 2–3-компонентной иммуносупрессивной терапии у детей – реципиентов печени входит препарат группы ингибиторов кальциневрина – такролимус. Сложность подбора оптимальной дозы ингибиторов кальциневрина связана с узким терапевтическим индексом и значительной вариабельностью индивидуальной фармакокинетики препаратов. Если доза препарата оказывается недостаточной, возможно развитие отторжения, избыточная доза может привести к инфекционным осложнениям.

Начальная доза иммуносупрессантов назначается с учетом клинических показателей: возраста, расы,

совместимости донора и реципиента по лейкоцитарным антигенам (HLA), наличия антител против HLA и др. Эффективная доза такролимуса подбирается на основе результатов мониторинга его остаточной концентрации в крови [3].

Для снижения частоты осложнений необходимы объективные показатели, отражающие состояние иммунной системы и ассоциированные с дозой или концентрацией такролимуса в крови [4, 5]. Разрабатываемые в настоящее время методы оценки эффективности иммуносупрессии основаны главным образом на измерении параметров, характеризующих Т-клеточный ответ: количественное определение пролиферации Т-клеток, секреции Т-клеточных цитокинов, высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) в Т-клетках, фенотипирование Т-клеточных детерминант и др. [6, 7]. Несмотря на значительное

число исследований, показатели эффективности иммуносупрессии не нашли своего применения в клинической практике в силу ряда причин, таких как длительность и сложность проведения анализа или его недостаточная точность и воспроизводимость [8, 9].

При трансплантации печени детям важными показателями являются связанные с гепатоцеллюлярной функцией, регуляцией роста и массы тела гормоны системы «гормон роста – инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)». У детей с заболеваниями гепатобилиарной системы повышенный уровень гормона роста сочетается с задержкой роста и массы тела, что обусловлено снижением уровня ИФР-1 в крови. Трансплантация печени детям сопровождается улучшением антропометрических показателей при восстановлении системы «гормон роста – ИФР-1» [10, 11].

ИФР-1, синтезируемый в основном в печени, опосредует периферические эффекты гормона роста, оказывая пролиферативное, регенеративное и антиапоптотическое действие на различные ткани [12]. Действие ИФР-1 на иммунную систему связано с регуляцией пролиферации, дифференцировки и метаболизма различных клеток. ИФР-1 проявляет свойства как неспецифического иммуномодулятора – стимулирует лимфопозз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток [13, 14], – так и демонстрирует селективное ингибирующее действие на ИЛ-2-зависимый рост лимфоцитов [15].

В экспериментальных исследованиях были выявлены различные механизмы взаимодействия между ИФР-1 и такролимусом, в частности, было показано, что оба фактора реализуют некоторые свои эффекты через кальциневринзависимые клеточные пути [16–18]. Кроме того, было обнаружено, что при внутривенном и пероральном введении такролимуса крысам наблюдается увеличение содержания ИФР-1 в крови [19, 20]. Вопросы взаимосвязи уровня ИФР-1 и концентрации такролимуса в крови у детей – реципиентов печени до настоящего времени не изучены.

Цель исследования – оценить связь уровня гормона роста и ИФР-1 с дозой и концентрацией такролимуса в крови детей – реципиентов печени и определить возможности использования уровня ИФР-1 для подбора дозы препарата, необходимой для достижения его целевой концентрации в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 156 детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных и наследственных заболеваний печени – 65 мальчиков и 91 девочка в возрасте от 2 до 105 (медиана – 8) месяцев. Этиология печеночной недостаточности включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП), синдром

Таблица 1

Пациенты, включенные в исследование

Patients included in the study

Число пациентов, n		156
Возраст, месяцы		8 (2–105)
Пол (М/Ж), число (%)	АЖВП	65 (42) / 91 (58)
	Синдром Кароли	86 (55)
	ГЖВП	15 (10)
	Синдром Алажилля	14 (9)
	Болезнь Байлера	12 (8)
	Болезнь Байлера	7 (4)
Другие		22 (14)

Примечание. АЖВП – атрезия желчевыводящих путей; ГЖВП – гипоплазия желчевыводящих путей.

Note. АЖВП – Biliary atresia; ГЖВП – Biliary hypoplasia.

Кароли, гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП), синдром Алажилля, болезнь Байлера и другие редкие заболевания печени, в число которых вошли синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа 1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и другие (табл. 1).

Включенным в исследование пациентам была проведена трансплантация печени от живого родственного донора. Реципиенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, в состав которой входили такролимус, кортикостероиды и микофенолаты. Стартовая доза такролимуса при его первом назначении составляла 0,1 мг/кг/сут, в раннем послеоперационном периоде – 0,2–0,3 мг/кг/сут, в дальнейшем дозу корректировали для достижения целевой концентрации препарата в крови 4–8 нг/мл в течение первого месяца после ТП и 3–6 нг/мл – в последующий период.

Концентрацию такролимуса измеряли в цельной крови пациента иммунохимическим методом на анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott, США) с помощью набора реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbott, США). Концентрацию гормона роста измеряли в плазме крови методом ИФА с использованием специфического набора реагентов (DBC, Канада). Измерение уровня ИФР-1 проводили в плазме крови иммуноферментным «сэндвич»-методом с использованием набора OSTEIA IGF-1 (IDS Ltd., Великобритания). Измерение оптической плотности проводили с помощью автоматического ридера микропланшетов Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания).

Данные представлены как среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (СО или SD, standard deviation) – $M \pm SD$, верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении показателя. Данные непараметрических выборок представлены как медиана и

межквартильный размах (2–3-й квартиль или 25–75-й процентиль, 25–75%). Сравнительный статистический анализ проводили методами непараметрической статистики: рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, парный критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирману. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для оценки показателей информативности теста проводили ROC-анализ (от англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Площадь под кривой ROC отражает вероятность, с которой тест способен разделить одну группу пациентов от другой. В качестве нулевой гипотезы принима-

лось, что площадь под кривой ROC не отличается от величины 0,5. Диагностическую чувствительность и специфичность теста, а также оптимальное пороговое значение биомаркера определяли в точке максимальной суммы чувствительности и специфичности. Относительный риск, RR (relative risk), определяли с помощью четырехпольной таблицы сопряженности для порогового значения концентрации ИФР-1 и оценивали 95% ДИ. Значение RR считали статистически достоверным ($p < 0,05$), если нижняя граница ДИ была выше 1. Также рассчитывали точность теста (Ac, accuracy), прогностичность положительного (PPV, positive predictive value) и отрицательного результатов (NPV, negative predictive value).

Расчет данных проводили с помощью компьютерных статистических программ: MS Office Excel (MS, США), SPSS Statistics 20 (IBM, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана и межквартильный размах содержания гормона роста и ИФР-1 в плазме крови детей с печеночной недостаточностью составляли 4,3 (1,6–7,2) и 8,7 (0–24,8) нг/мл соответственно. После трансплантации печени уровень гормона роста достоверно снизился и составил 1,4 (1,1–2,5) нг/мл спустя месяц ($p = 0,003$) и 2,5 (1,6–5,6) нг/мл через год после операции ($p = 0,015$). Содержание ИФР-1 в крови выросло до 74,2 (52,1–126,6) нг/мл спустя месяц ($p = 0,0001$), а через год после операции составило 79,6 (42,9–111,7) нг/мл ($p = 0,0002$). Полученные данные подтверждают опубликованные ранее результаты и показывают, что трансплантация печени детям с терминальной печеночной недостаточностью сопровождается повышением уровня ИФР-1 и снижением концентрации гормона роста в крови пациентов, что, очевидно, является следствием функционирования трансплантата [10, 21].

После трансплантации реципиенты получали такролимус в среднем в дозе $0,22 \pm 0,12$ мг/кг/сут через месяц и $0,16 \pm 0,07$ мг/кг/сут через год после ТП. Концентрация такролимуса в крови пациентов в среднем составила $5,9 \pm 3,4$ нг/мл через месяц и $7,2 \pm 3,0$ нг/мл спустя год после трансплантации.

Корреляционный анализ содержания гормона роста до и после трансплантации с концентрацией такролимуса в крови и его дозой, назначаемой через месяц и через год после трансплантации, не выявил статистически достоверных связей уровня гормона роста с концентрацией или дозой иммуносупрессанта (табл. 2).

Анализ связи содержания ИФР-1 с дозой и концентрацией препарата в крови показал наличие достоверной прямой корреляции средней силы ($r = 0,41$, $p = 0,001$) с дозой такролимуса через год после трансплантации печени (табл. 3). До и через месяц после

Таблица 2

Корреляция уровня гормона роста (ГР) в плазме крови с концентрацией такролимуса (ТАС) в крови и его дозой в различные сроки после трансплантации печени (ТП)

Correlation between growth hormone blood levels and tacrolimus blood levels and its dose at various periods after liver transplantation

Время назначения ТАС после ТП	ТАС	Коэффициент корреляции с уровнем ГР		
		до ТП	месяц после ТП	год после ТП
Месяц	Концентрация, нг/мл	0,16	0,05	0,01
	Доза, мг/кг/сут	0,00	–0,05	–0,03
Год	Концентрация, нг/мл	0,31	–0,17	0,24
	Доза, мг/кг/сут	–0,13	0,07	–0,07

Таблица 3

Корреляция уровня ИФР-1 в плазме крови с концентрацией такролимуса (ТАС) в крови и его дозой в различные сроки после трансплантации печени (ТП)

Correlation between IGF-1 blood levels and tacrolimus blood levels and its dose at different periods after liver transplantation

Время назначения ТАС после ТП	ТАС	Коэффициент корреляции с уровнем ИФР-1		
		до ТП	месяц после ТП	год после ТП
Месяц	Концентрация, нг/мл	0,10	0,20	0,17
	Доза, мг/кг/сут	–0,05	0,05	0,19
Год	Концентрация, нг/мл	0,07	0,09	0,26
	Доза, мг/кг/сут	0,24	0,19	0,41*

Примечание. * – $p = 0,001$.

Note. * – $p = 0,001$.

операции статистически достоверных ассоциаций ни с дозой, ни с концентрацией обнаружено не было.

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень гормона роста в отличие от ИФР-1 не коррелирует с дозой или концентрацией такролимуса, хотя содержание этих гормонов у детей – реципиентов печени через год после трансплантации, как и у здоровых детей, связано между собой [11]. Отсутствие такой корреляции может объясняться, в частности, значительными изменениями уровня гормона роста в крови, обусловленными циркадными ритмами его секреции.

Содержание ИФР-1 через год после трансплантации коррелирует с назначаемой дозой, но не с концентрацией такролимуса в крови. Отсутствие такой корреляции может быть связано со значительной вариабельностью концентрации иммуносупрессанта в крови и низкими значениями остаточной концентрации препарата.

Следует отметить, что выявленная корреляция не объясняет причинно-следственную связь между уровнем ИФР-1 и величиной дозы иммуносупрессанта, необходимой/достаточной для достижения целевой концентрации препарата в крови. Вопрос о связи содержания ИФР-1 с дозой такролимуса и механизмах, лежащих в основе данного взаимодействия у детей – реципиентов печени, не изучен и может являться предметом отдельного исследования.

В экспериментальных работах показано повышение содержания ИФР-1 в крови у крыс в ответ на введение такролимуса [19, 20], что согласуется с полученной в нашей работе прямой зависимостью между уровнем ИФР-1 и дозой такролимуса через год после трансплантации, но не объясняет отсутствия такой корреляции через месяц после операции. В то же время, учитывая влияние ИФР-1 на пролиферацию лимфоцитов [14, 22] и ингибирующее действие такролимуса на деление Т-клеток [23, 24], можно предполагать, что более высокий уровень ИФР-1 в организме ведет к более активной пролиферации лимфоцитов, на ингибирование которых требуется более высокая доза такролимуса.

Отсутствие корреляции между содержанием ИФР-1 и дозой такролимуса через месяц после трансплантации может быть связано с тем, что оптимальная доза иммуносупрессанта у большей части реципиентов в эти сроки еще не подобрана. Наличие корреляции через год после трансплантации можно объяснить тем, что к этому периоду оптимальную дозу такролимуса удается подобрать у части реципиентов, по крайней мере, с благополучным течением послеоперационного периода. Это подтверждают результаты анализа связи уровня ИФР-1 с дозой такролимуса в зависимости от наличия осложнений: коэффициент корреляции у реципиентов с неосложненным течением посттрансплантационного периода

($r = 0,51$, $p = 0,002$) выше, чем у реципиентов с осложнениями ($r = 0,26$, $p = 0,17$).

Кроме того, выявленная в нашей работе прямая зависимость между уровнем ИФР-1 и дозой такролимуса согласуется с экспериментальными данными об общих механизмах реализации некоторых эффектов ИФР-1 и такролимуса через кальциневриновые клеточные пути [16, 17, 20], что, вероятно, предполагает конкуренцию за общие места связывания, и как следствие, опосредованную через них прямую корреляцию между содержанием данных факторов в крови.

Однако, несмотря на неизученность механизмов, лежащих в основе выявленной связи, полученный результат позволяет рассматривать концентрацию ИФР-1 в крови как потенциальный показатель для подбора дозы препарата у детей – реципиентов печени.

На основе регрессионного анализа между содержанием ИФР-1 и дозой такролимуса у реципиентов без осложнений через год после трансплантации (рис. 1) получено уравнение линейной зависимости: $y = 0,091 + 0,0007x$, которое позволяет рассчитать дозу такролимуса (y) по уровню ИФР-1 в крови (x). Коэффициент детерминации линейной регрессии (r^2) составляет 0,34, $r = 0,58$, $p = 0,0002$.

Для оценки информативных характеристик уровня ИФР-1 как объективного критерия для подбора дозы такролимуса реципиенты были разделены на 2 группы: получавшие низкую (0,03–0,24 мг/кг/сут) и более высокую дозу такролимуса

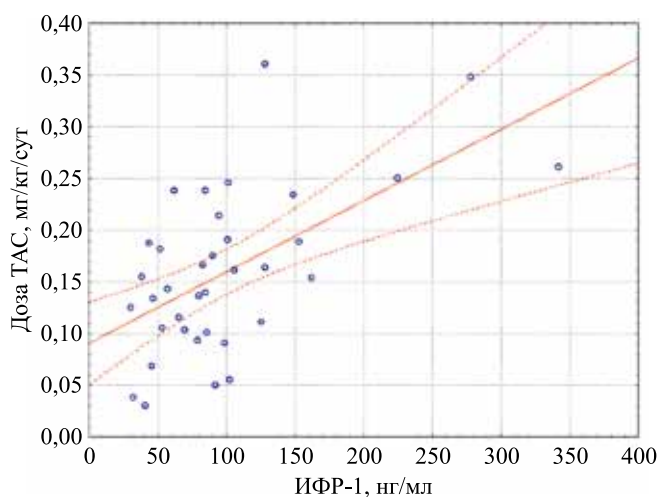


Рис. 1. Анализ линейной регрессии уровня ИФР-1 в крови с дозой такролимуса (ТАС) у детей-реципиентов без осложнений через год после трансплантации печени ($y = 0,091 + 0,0007x$), $r^2 = 0,34$, $r = 0,58$, $p = 0,0002$

Fig. 1. Linear regression analysis of IGF-1 blood levels with tacrolimus dose in pediatric recipients without complications one year after liver transplantation ($y = 0,091 + 0,0007x$), $r^2 = 0,34$, $r = 0,58$, $p = 0,0002$

(0,25–0,36 мг/кг/сут). Уровень ИФР-1 в этих группах составил до трансплантации – 7,1 (0,1–25,5) и 13,2 (11,0–24,4) нг/мл соответственно, через месяц после нее – 86,3 (56,5–161,3) и 115,0 (82,4–168,4) нг/мл соответственно. Достоверных различий в содержании ИФР-1 у детей, получавших высокую и

Таблица 4

Характеристики теста для оценки потребности в дозе такролимуса (ТАС) на основе определения уровня ИФР-1 через год после трансплантации печени

Characteristics of a tacrolimus dose requirement test based on IGF-1 levels one year after liver transplantation

Характеристики	Значения
Оценка потребности в дозе ТАС	$\geq 0,25$ мг/кг/сут
Площадь AUROC, 95% ДИ	$0,80 \pm 0,11$; [0,58–1,00]
Чувствительность	0,75
Специфичность	0,91
Пороговое значение ИФР-1	115,7 нг/мл
Относительный риск, 95% ДИ	$14,3 \pm 1,0$; [2,0–106,1]*
Точность теста (Ac)	83%
Прогностичность положительного результата (PPV)	71%
Прогностичность отрицательного результата (NPV)	85%

Примечание. * – $p < 0,05$.

Note. * – $p < 0,05$.

низкую дозы такролимуса, не было как до ($p = 0,212$), так и через месяц после трансплантации ($p = 0,302$). Однако через год после операции у реципиентов, получавших более высокую дозу препарата, уровень ИФР-1 – 138,6 (110,2–189,7) нг/мл – был достоверно выше, чем у получавших меньшую дозу такролимуса – 64,3 (43,5–100,0) нг/мл ($p = 0,005$) (рис. 2). ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) составила $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ [0,58–1,00], $p = 0,007$ (рис. 3). На основе анализа зависимости чувствительности и специфичности теста от концентрации ИФР-1 была определена пороговая концентрация биомаркера (рис. 4) и рассчитаны значения относительного риска. Также были определены точность теста, прогностичность положительного и отрицательного результатов, которые представлены в табл. 4.

Согласно полученному результату, содержание ИФР-1 в крови реципиентов позволяет определять дозу такролимуса с вероятностью 80%. У реципиентов с уровнем ИФР-1 в крови $\geq 115,7$ нг/мл риск назначения дозы такролимуса $\geq 0,25$ мг/кг/сут в 14 раз выше, чем у детей с меньшим содержанием ИФР-1 в крови. Расчетная точность теста составила 83%, а вероятности положительного и отрицательного прогнозов – 71 и 85% соответственно, что считается показателями «хорошего теста».

Современные методы оценки эффективности иммуносупрессии на основе Т-клеточного ответа отличаются сложностью и длительностью проведения анализа [8, 9]. Определение концентрации ИФР-1

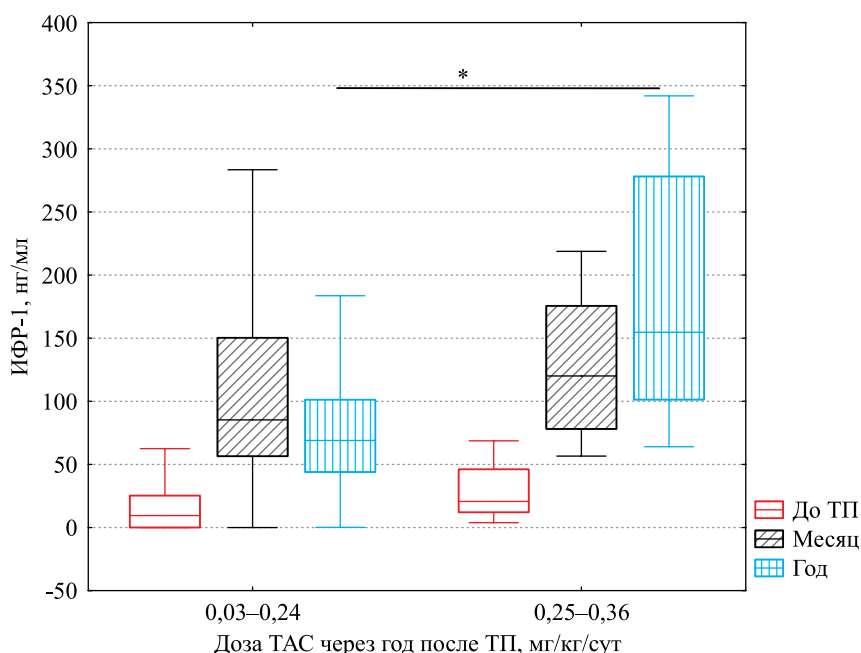


Рис. 2. Динамика уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов, получавших различные дозы такролимуса (ТАС) через год после трансплантации печени (ТП), * – $p = 0,001$

Fig. 2. Dynamics of IGF-1 blood levels in pediatric recipients who received different tacrolimus (TAC) doses one year after liver transplantation, * – $p = 0,001$

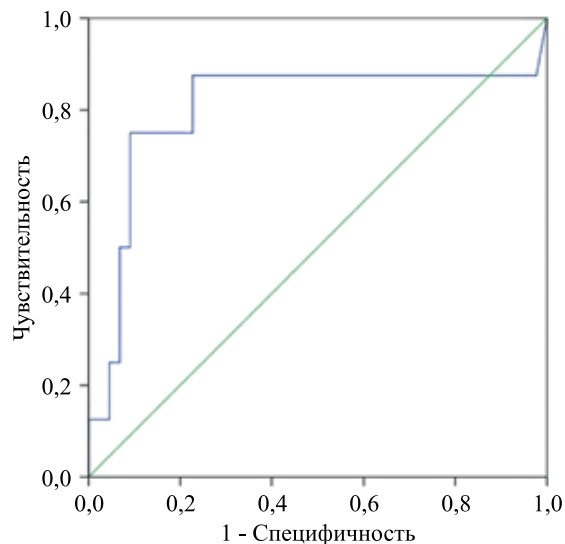


Рис. 3. ROC-анализ уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов через год после трансплантации печени как показателя для подбора дозы ТАК: AUC = $0,80 \pm 0,11$; 95% ДИ 0,58–1,00, $p = 0,007$

Fig. 3. ROC analysis of IGF-1 blood levels in pediatric recipients one year after liver transplantation, as an indicator for choosing a TAC dose: AUC = 0.80 ± 0.11 ; 95% CI 0.58–1.00, $p = 0.007$

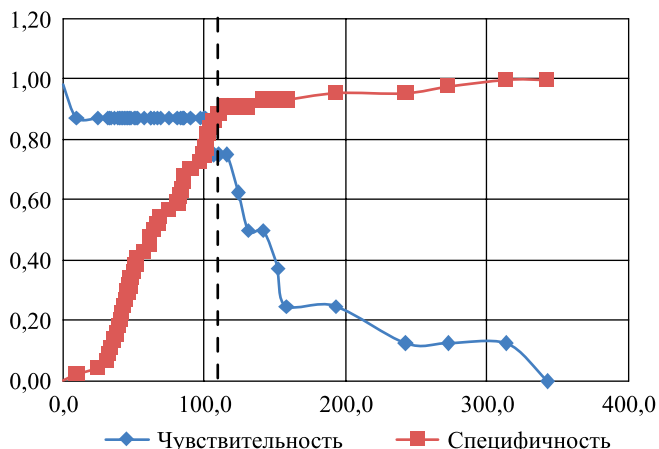


Рис. 4. Чувствительность и специфичность уровня ИФР-1 в крови детей-реципиентов через год после трансплантации печени как показателя для подбора дозы ТАК

Fig. 4. Sensitivity and specificity of IGF-1 blood levels in pediatric recipients one year after liver transplantation as an indicator for tacrolimus dose adjustment

в крови с помощью иммуноферментного метода занимает около 6 часов и является приемлемым по сложности и длительности методом для клинической трансплантологии. Кроме того, ИФР-1 обладает важными свойствами, позволяющими рассматривать его как потенциальный биомаркер для подбора дозы такролимуса, по крайней мере, у реципиентов печени, т. к. более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени [25, 26].

Концентрация ИФР-1 в крови значительно превышает таковую других пептидных гормонов, а период полувыведения ИФР-1 составляет 2–4 часа, что в 6–10 раз больше, чем для других аналогичных гормонов. Содержание ИФР-1 в плазме крови здоровых детей, в отличие от гормона роста, секреция которого изменяется в течение дня, достаточно стабильно, оно постепенно повышается с возрастом и достигает максимальных величин в пубертатном возрасте.

Следует отметить, что настоящее исследование является наблюдательным, ретроспективным и выдвигающим гипотезу, для подтверждения или опровержения которой необходимо проведение проспективного исследования. Кроме того, в работе не изучалось возможное влияние на уровень ИФР-1 в крови других факторов, таких как возраст реципиентов, концентрации различных гормонов, дозы кортикостероидов и микофенолатов, назначаемых в ходе иммуносупрессивной терапии, и др., так как авторы исходили из предположения, что указанные факторы у пациентов одной возрастной группы существенно не различаются.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl.* 2017; 23 (2): 244–256.
2. Catic-Dordevic A, Cvetkovic T, Stefanovic N, Velickovic-Radovanovic R. Current Biochemical Monitoring and Risk Management of Immunosuppressive Therapy after Transplantation. *J Med Biochem.* 2017; 36 (1): 1–7.
3. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G et al. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41 (5): 542–551.
4. Sood S, Haifer C, Yu L, Pavlovic J, Churilov L, Gow PJ et al. A novel immune function biomarker identifies patients at risk of clinical events early following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017; 23 (4): 487–497.
5. Sharon E, Shi H, Kharbanda S, Koh W, Martin LR, Khush KK et al. Quantification of transplant-derived circulating cell-free DNA in absence of a donor genotype. *PLoS Comput Biol.* 2017; 13 (8).
6. Shipkova M, Wieland E. Editorial: Immune monitoring in solid organ transplantation. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 317–319.
7. Crespo E, Bestard O. Biomarkers to assess donor-reactive T-cell responses in kidney transplant patients. *Clin Biochem.* 2016; 49 (4–5): 329–337.
8. Schlickeiser S, Boes D, Streitz M, Sawitzki B. The use of novel diagnostics to individualize immunosuppression following transplantation. *Transpl Int.* 2015; 28 (8): 911–920.

9. Mannon RB, Morris RE, Abecassis M, Axelrod D, Bala S, Friedman GS et al. Use of biomarkers to improve immunosuppressive drug development and outcomes in renal organ transplantation: A meeting report. *Am J Transplant.* 2020; 20 (6): 1495–1502.
10. Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Курабекова РМ, Олефиренко ГА, Степанова ОИ и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; XVI (2): 46–51. Shevchenko OP, Tsiurulnikova OM, Tsiurulnikova IE, Kurabekova RM, Olefirenko GA, Stepanova OI et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after ABO-incompatible liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (2): 46–51.
11. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Пашкова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП и др. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей – реципиентов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30 (4): 44–51. Kurabekova RM, Tsiurulnikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozheyko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (4): 44–51.
12. Weigent DA. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. *Cell Immunol.* 2013; 285 (1–2): 118–132.
13. Van Buul-Offers SC, Kooijman R. The role of growth hormone and insulin-like growth factors in the immune system. *Cell Mol Life Sci.* 1998; 54 (10): 1083–1094.
14. Robbins K, McCabe S, Scheiner T, Strasser J, Clark R, Jardieu P. Immunological effects of insulin-like growth factor-I – enhancement of immunoglobulin synthesis. *Clin Exp Immunol.* 1994; 95 (2): 337–342.
15. Walsh PT, Smith LM, O'Connor R. Insulin-like growth factor-I activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology.* 2002; 107 (4): 461–471.
16. Li SY, Fang CX, Aberle NS, 2nd, Ren BH, Ceylan-Isik AF, Ren J. Inhibition of PI-3 kinase/Akt/mTOR, but not calcineurin signaling, reverses insulin-like growth factor I-induced protection against glucose toxicity in cardiomyocyte contractile function. *J Endocrinol.* 2005; 186 (3): 491–503.
17. González-Juanatey JR, Piñeiro R, Iglesias MJ, Gualillo O, Kelly PA, Diéguez C et al. GH prevents apoptosis in cardiomyocytes cultured in vitro through a calcineurin-dependent mechanism. *J Endocrinol.* 2004; 180 (2): 325–335.
18. Maestri M, Dionigi P, Pettenazza P, Visconti F, Rademacher J, Gaspari A et al. Treatment of the nephrotoxicity of immunosuppressive drugs with insulin-like growth factor-I. *Minerva Chir.* 1998; 53 (5): 391–396.
19. Mabuchi M, Kawamura I, Takeshita S, Fushimi M, Takakura S, Hirosumi J et al. Insulin-like growth factor-I enhances choleretic action of FK506 in rats. *Transplant Proc.* 2003; 35 (4): 1596–1598.
20. Kawamura I, Takeshita S, Fushimi M, Mabuchi M, Seki J, Goto T. Induction of choleresis by immunosuppressant FK506 through stimulation of insulin-like growth factor-I production in the liver of rats. *Eur J Pharmacol.* 2001; 419 (1): 99–105.
21. Maes M, Sokal E, Otte JB. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant.* 1997; 1 (2): 171–175.
22. Clark R, Strasser J, McCabe S, Robbins K, Jardieu P. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis. *J Clin Invest.* 1993; 92 (2): 540–548.
23. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (2): 481–508.
24. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation.* 1996; 62 (7): 920–926.
25. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001; 310 (1): 31–37.
26. Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chim Acta.* 2001; 313 (1–2): 119–123.

Статья поступила в редакцию 1.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 1.03.2021

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ И ТРАНСПЛАНТАТОВ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.В. Пинчук¹⁻³, Н.В. Шмарина¹, И.В. Дмитриев¹, В.Е. Виноградов^{3, 4}, А.И. Казанцев¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», Москва, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить 1- и 5-летнюю выживаемость трансплантатов и реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки, сравнить результаты в зависимости от возраста реципиентов. **Материал и методы.** Проанализированы исходы лечения 364 пациентов, перенесших трансплантацию почки в НИИ СП имени Н.В. Склифосовского в период с 2007-го по 2019 г. Из них 213 пациентам трансплантация почки была выполнена впервые, у 151 больного – повторно. Проведен анализ влияния предшествовавших трансплантаций, а также возраста реципиентов на показатели отдаленной выживаемости. **Результаты.** Достоверной разницы в 1- и 5-летней выживаемости реципиентов почки после первичных и повторных трансплантаций выявлено не было. В то время как отдаленная выживаемость трансплантатов, напротив, существенно зависела от этого критерия и после первичных трансплантаций оказалась достоверно выше. 1- и 5-летняя выживаемость реципиентов старшего возраста была ниже, чем выживаемость молодых после первичной и повторной трансплантации почки. 1-летняя выживаемость трансплантатов у молодых реципиентов после первичной трансплантации почки была выше, чем у старших реципиентов этой же группы, однако значимых отличий в 5-летней выживаемости почечных трансплантатов не было. После повторных трансплантаций достоверных различий в 1- и 5-летней выживаемости трансплантатов почки в зависимости от возраста реципиентов не выявлено. **Заключение.** Наличие у реципиента в анамнезе предшествующих трансплантаций является важным фактором, влияющим на исход пересадки почки, что необходимо учитывать в клинической практике.

Ключевые слова: первичная трансплантация почки, повторная трансплантация почки, исходы, выживаемость реципиентов, выживаемость почечного трансплантата.

ANALYSIS OF RECIPIENT AND GRAFT SURVIVAL AFTER PRIMARY AND SECOND KIDNEY TRANSPLANTATION

A.V. Pinchuk¹⁻³, N.V. Shmarina¹, I.V. Dmitriev¹, V.E. Vinogradov^{3, 4}, A.I. Kazantsev¹

¹ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Healthcare and Medical Management, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No.52, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the 1- and 5-year graft and recipient survival after primary and second kidney transplantation, to compare the outcomes depending on the age of recipients. **Material and methods.** The treatment outcomes for 364 patients who underwent kidney transplantation at Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow over the period from 2007 to 2019. Of these, 213 patients underwent kidney transplantation for the first time, while 151 patients were having a second transplantation. We analyzed the effect of previous transplants, as well as the age of the recipients on long-term survival rates. **Results.** No significant difference in 1- and 5-year

Для корреспонденции: Шмарина Нонна Валерьевна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 2, каб. 101. Тел./факс (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

Corresponding author: Nonna Shmarina. Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation. Phone/fax: (495) 625-28-80. E-mail: nonna_shm@mail.ru

survival of kidney recipients after primary and second transplantations was found. In contrast, the long-term graft survival significantly depended on this criterion and turned out to be significantly higher after primary transplantations. The 1- and 5-year survival of older recipients was lower than the survival of younger recipients after primary and second kidney transplantation. The 1-year graft survival after primary kidney transplantation was higher in young recipients than in older recipients of the same group, however, but there were no significant differences in the 5-year graft survival. After second transplantations, there were no significant differences in the 1- and 5-year graft survival depending on the age of recipients. **Conclusion.** A history of previous transplantation is an important factor in kidney transplantation outcome, which must be taken into account in clinical practice.

Keywords: primary kidney transplantation, second kidney transplantation, outcomes, recipient survival, kidney graft survival.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство специалистов считают наличие предшествующих трансплантаций фактором, достоверно влияющим на выживаемость почечных аллотрансплантатов (ПАТ). Однако опубликованные результаты исследований, проводимых в этом направлении, зачастую противоречивы. Согласно данным Collaborative Transplant Study (CTS) Гейдельбергского университета, проведенного в период с 1990-го по 2018 г., 1-летняя выживаемость ПАТ после первичной трансплантации почки составила 90%, после второй – 85%; 5-летняя выживаемость – 76 и 70% соответственно [1]. Pour-Reza-Gholi et al. проанализировали результаты 2150 трансплантаций почек, 103 из которых были повторными. Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости трансплантатов у пациентов, перенесших первичную трансплантацию, были достоверно выше, чем у пациентов после повторных трансплантаций (92,9; 91,5; 89,8; 85,3% и 81,4; 78,9; 78,9; 73,7% соответственно, $p = 0,0037$). Достоверных различий в выживаемости реципиентов исследователи не отметили ($p = 0,63$) [2].

Противоречивые данные были опубликованы в Австралийском и Новозеландском регистре ANZDATA за период с 2011-го по 2018 г. Так, для первичной и повторной трансплантаций почки 1-летняя выживаемость реципиентов составила 96 и 99%, 5-летняя – 88 и 93%. 1-летняя выживаемость ПАТ также достоверно не различалась и составила 94 и 97%, а 5-летняя – 75 и 85% соответственно [3]. Jędrzejko et al. проанализировали результаты лечения 406 пациентов, перенесших трансплантацию почки с 2013-го по 2015 г., и получили схожие результаты. Достоверного влияния предшествующих трансплантаций на выживаемость ПАТ и реципиентов отмечено не было [4]. Ingsathit et al. проанализировали данные трансплантационного регистра Таиланда, изучив исходы 3337 трансплантаций, выполненных с период с 1993-го по 2011 г. Статистически значимых различий в 1-, 5- и 10-летней выживаемости ПАТ и реципиентов в группах с первичной и повторной трансплантацией почки выявлено не было ($p = 0,63$ и $p = 0,42$ соответственно) [5]. Аналогичные результаты были опубликованы корейскими учеными (Sang

Hyup Han et al.). Они проанализировали результаты лечения 3000 пациентов, перенесших трансплантацию почки с 1969-го по 2018 г., из них в 201 случае трансплантация почки была повторной. Выживаемость пациентов и цензурированная по смерти выживаемость ПАТ при первичной и повторной трансплантации не различались ($p = 0,684$ и $p = 0,564$ соответственно) [6]. Heldal et al. проанализировали исходы 733 трансплантаций почки у реципиентов старше 65 лет. В 687 случаях трансплантации были первичными, в 46 – повторными. 5-летняя цензурированная и нецензурированная выживаемость ПАТ в группах не различалась ($p = 0,789$ и $p = 0,475$ соответственно) [7].

В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании Eurotransplant было отмечено, что частота развития первично не функционирующего трансплантата после повторной трансплантации почки была выше, чем после первичной трансплантации (12,7 и 7,1% соответственно, $p < 0,001$) [8]. Не наблюдали статистически значимых различий в выживаемости реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки ($p = 0,532$), однако 5-летняя выживаемость трансплантатов, цензурированная по смерти, была достоверно выше после первичной трансплантации (89 и 85%, $p < 0,001$) [9].

В исследовании, опубликованном Puneet Sood et al., не было выявлено достоверного влияния предшествующей трансплантации на 1- и 5-летнюю цензурированную и нецензурированную выживаемость ПАТ ($p = 0,70$) [10]. И напротив, группа реципиентов, перенесших первичную трансплантацию почки, характеризовалась лучшей 1- и 5-летней выживаемостью по сравнению с группой пациентов, перенесших повторную трансплантацию ($p = 0,013$) [11].

Цель: оценить 1- и 5-летнюю выживаемость ПАТ и реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки, сравнить результаты в зависимости от возраста реципиентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов 364 трансплантаций почки, выполненных в ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосов-

ского ДЗМ» в период с 2007-го по 2019 г. Критерий включения в исследование – перенесенная первичная и повторная (вторая) трансплантация почки (ТП) от посмертного донора. Критерием исключения были сочетанные ТП и других органов, ТП от живого родственного донора. Критерием распределения по группам служило наличие или отсутствие предшествующих трансплантаций почки в анамнезе.

Период наблюдения. С момента проведения операции трансплантации почки до утраты функции ПАТ или смерти реципиента – оконченное наблюдение; при потере связи с реципиентом – цензурируемое наблюдение.

Исследования. Для оценки выживаемости реципиентов и трансплантатов использовали данные карт и историй болезни пациентов отделения трансплантации почки ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», амбулаторных карт реципиентов ПАТ Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Исследуемые группы. Первую группу сравнения, сформированную методом стратифицированной выборки по полу и возрасту реципиентов, качеству донорского органа (стандартный донор или донор с расширенными критериями), составили 213 реципиентов ПАТ из 1316 реципиентов с первичной трансплантацией почки. Вторая исследуемая группа была представлена 151 реципиентом, которым трансплантация почки была выполнена повторно.

Реципиенты обеих групп достоверно не различались по полу, возрасту, индексу массы тела (табл. 1). Существенное различие между группами было выявлено в количестве сенсibilизированных к главному комплексу гистосовместимости (HLA) пациентов ($p = 0,000$). Так, наличие антител к HLA наблюдали у большего числа больных с повторной трансплантацией почки в сравнении с ранее не трансплантированными пациентами.

Среди заболеваний, приведших к терминальной почечной недостаточности, у реципиентов ПАТ обеих групп наиболее часто встречались хронический гломерулонефрит – 44,8% ($n = 163$) и хронический пиелонефрит – 16,8% ($n = 61$). Последний – как в качестве самостоятельного заболевания, так и в качестве осложнения врожденной аномалии развития мочевой системы и почечно-каменной болезни. Однако при проведении сравнительной оценки структуры заболеваний между группами были выявлены различия ($p = 0,00028$). Так, среди реципиентов с повторными трансплантациями было существенно меньше больных поликистозом почек, сахарным диабетом и гипертонической болезнью (рис. 1).

Значимых различий в характеристиках донорских органов в исследуемых группах не было (табл. 2).

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов, перенесших первичную и повторную трансплантацию почки

Main characteristics of patients after the first and second kidney transplantation

Характеристики	Реципиенты			p
	Все (n = 364)	I группа (n = 213)	II группа (n = 151)	
Возраст, m (25–75%), годы	45 (35; 54)	46 (36; 54)	44 (34; 54)	0,45
Диапазон возраста, годы	18–72	18–72	20–71	
Мужской пол, % (n)	57,4 (209)	60,6 (129)	53 (80)	0,25
Женский пол, % (n)	42,6 (155)	39,4 (84)	47 (71)	
ИМТ, m (25–75%), кг/м ²	24,1 (21,2; 27,7)	24,6 (21,6; 28,2)	23,9 (21,1; 27,1)	0,12
Сенсibilизированные, % (n)	45,1 (134)	21,3 (35)*	74,4 (99)*	0,000
Нет данных, % (n)	18,4 (67)	23,0 (49)	11,9 (18)	

Примечание. * – расчет без пациентов с отсутствием данных.

Note. * – patients with no data were excluded from the estimation.

Для оценки выживаемости реципиентов и трансплантатов почки в зависимости от возраста пациентов I и II групп рассматривали в подгруппах. Подгруппы по возрасту были разделены следующим образом: от 18 до 49 лет – реципиенты молодого возраста, от 50 до 72 лет – реципиенты старшего возраста (табл. 3).

Иммуносупрессивная терапия. Пациенты обеих групп получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина + ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы/пролиферативного сигнала + кортикостероиды (100% реципиентов обеих групп). С целью профилактики острого отторжения 84,1% реципиентов получили индукцию химерными моноклональными антителами антагонистами CD-25 антигена или лимфоцит-истощающими антителами (антитимоцитарный иммуноглобулин) (табл. 4).

По использованному индукционному компоненту и базовому иммуносупрессивному препарату у реципиентов исследуемых групп наблюдали статистически значимые различия. Так, у реципиентов группы II, отличающихся высоким иммунологическим риском, проводимая иммуносупрессивная терапия была более агрессивной: такролимус получали 92,7% пациентов, а индукцию лимфоцит-истощающими антителами – 62,9%. У больных I группы, с низким

иммунологическим риском, эти препараты использовались достоверно реже.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием пакета программного обеспечения Statistica for Windows v.12.0, StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера (двусторонний), критерий χ^2 для четырехпольной и произвольных таблиц. Статистически значимыми считали $p < 0,05$. Для анализа выживаемости

использовали метод Каплана–Мейера. Выживаемость в группах сравнивали, используя лог-ранковый тест. Доверительные интервалы выживаемости были рассмотрены по Вейбулла. Кривые выживаемости были рассчитаны от даты хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе выживаемости реципиентов с первичными и повторными трансплантациями достоверных различий выявлено не было. Так, 1-летняя выживаемость реципиентов I группы составила 98%

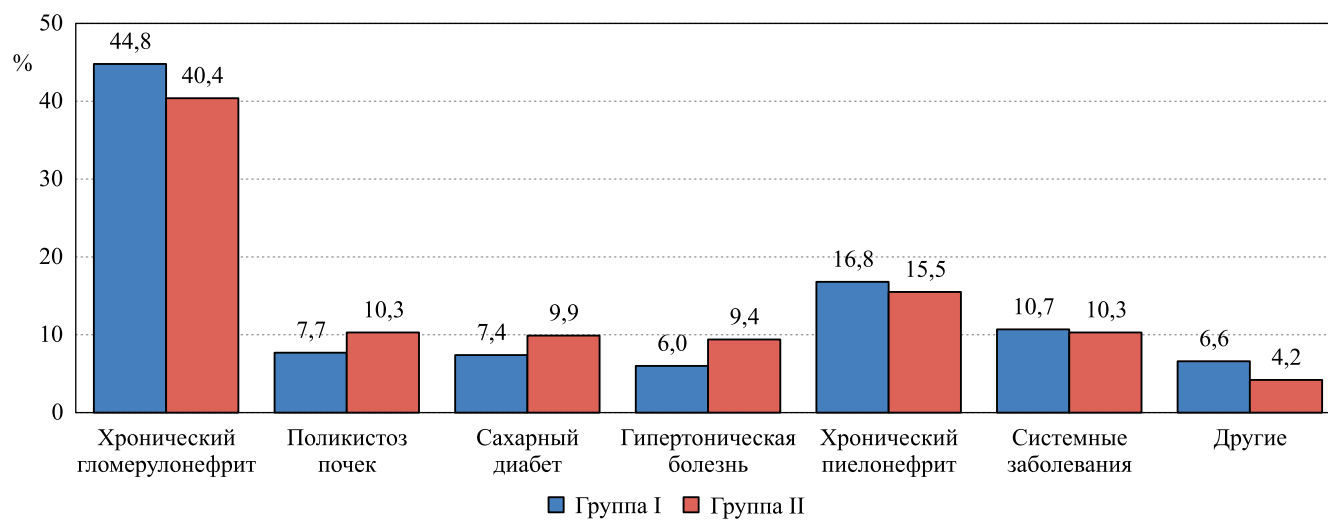


Рис. 1. Заболевания реципиентов почки, приведшие к терминальной ХПН

Fig. 1. Diseases that led to end-stage chronic renal failure in kidney graft recipients

Таблица 2

Характеристика доноров Donor characteristics

Характеристика	ПАТ			p
	Все (n = 364)	I группа (n = 213)	II группа (n = 151)	
Пол донора:				
Мужской, % (n)	63,7 (232)	62,0 (132)	66,2 (100)	0,11
Женский, % (n)	28,6 (104)	29,1 (62)	27,8 (42)	
Нет данных, % (n)	7,7 (28)	8,9 (19)	6 (9)	
Возраст донора, лет:				
m (25–75%)	47 (38; 54)	47 (39; 53)	46 (34; 55)	0,38
Возрастной диапазон	18–69	18–69	20–67	
Нет данных, % (n)	(26)	(18)	(8)	
Критерии донора:				
Стандартные, % (n)	64,8 (236)	62,9 (134)	67,5 (102)	0,06
Расширенные, % (n)	28,3 (103)	29,1 (62)	27,2 (41)	
Нет данных, % (n)	6,9 (25)	8 (17)	5,3 (8)	
Консервация ПАТ, часы:				
m (25–75%)	13 (11; 16)	13 (11; 16)	14 (11,3; 16)	0,36
Нет данных, % (n)	(5)	(2)	(3)	
HLA-несовместимость:				
m (25–75%)	4 (3; 4)	4 (3; 5)	4 (3; 4)	0,55
Нет данных, % (n)	2,2 (8)	2,8 (6)	1,3 (2)	

(95% ДИ 97–99), II группы – 97% (95% ДИ 94–98), $p = 0,06$; 5-летняя выживаемость составила 98% (95% ДИ 95–99) и 93% (95% ДИ 89–96) соответственно, $p = 0,23$ (рис. 2).

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные об отсутствии статистически значимых различий в 1- и 5-летней выживаемости реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки и соответствуют аналогичным показателям выживаемости реципиентов ПАТ в мире.

При анализе выживаемости почечных трансплантатов у реципиентов исследуемых групп были обнаружены статистически значимые различия. Так, 1-летняя выживаемость ПАТ в I группе составила 97% (95% ДИ 95–99), а во II группе – 88% (95% ДИ 84–92), $p = 0,0027$; 5-летняя выживаемость ПАТ в

Таблица 3

Распределение реципиентов ПАТ исследуемых групп на подгруппы

Distribution of renal allograft recipients of the studied groups into subgroups

Группы	I		II	
Подгруппы	1.1	1.2	2.1	2.2
Возраст, лет	18–49	50–72	18–49	50–71
Реципиенты, % (n)	60,6 (129)	39,4 (84)	60,9 (92)	39,1 (59)

исследуемых группах составила 90% (95% ДИ 86–93) и 75% (95% ДИ 68–80) соответственно, $p = 0,0048$ (рис. 3).

Таблица 4

Характеристика иммуносупрессивной терапии в исследуемых группах

Immunosuppressive therapy in groups I and II

Характеристика	Количество реципиентов			p
	Все (n = 364)	I группа (n = 213)	II группа (n = 151)	
<i>Индукция</i>				
Базиликсимаб, % (n)	47,6 (173)	62 (132)	27,2 (41)	0,000
Лимфоцит-истощающие антитела, % (n)	36,5 (133)	17,8 (38)	62,9 (95)	
Без индукции, % (n)	15,9 (58)	20,2 (43)	9,9 (15)	
<i>Ингибиторы кальциневрина</i>				
Циклоспорин, % (n)	21,4 (78)	31,5 (67)	7,3 (11)	0,000
Такролимус, % (n)	78,6 (286)	68,5 (146)	92,7 (140)	
Микофенолаты, % (n)	98,9 (360)	99,5 (212)	98 (148)	0,17
Эверолимус, % (n)	1,1 (4)	0,5 (1)	2 (3)	

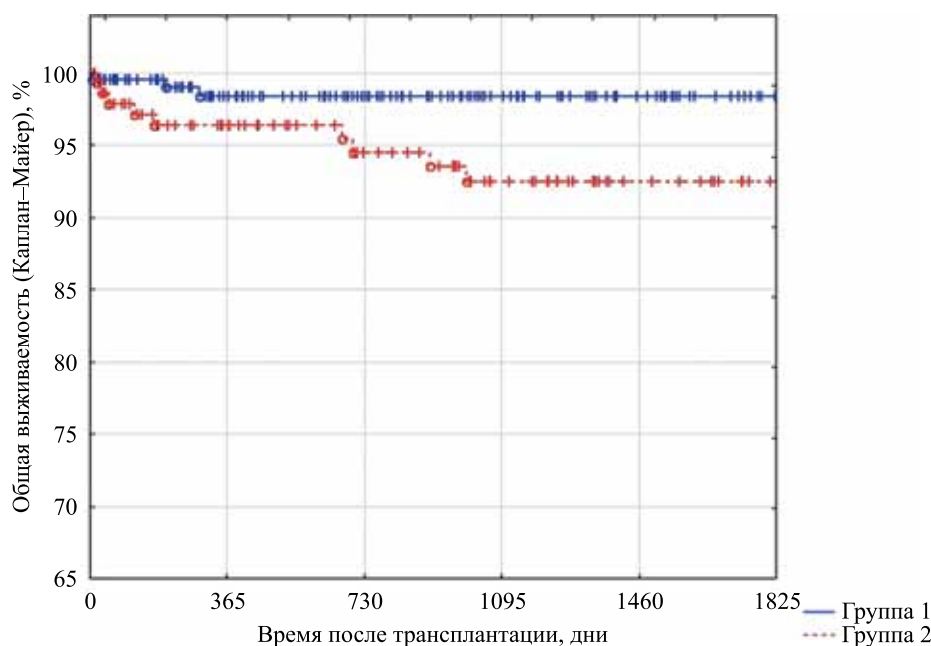


Рис. 2. Выживаемость реципиентов почки после первичной и повторной трансплантации

Fig. 2. Kidney recipient survival after primary and second transplantation

Необходимо отметить, что первично не функционирующий трансплантат наблюдали лишь у 1,4% ($n = 3$) реципиентов группы I, в то время как у реципиентов группы II такой исход отмечали в 7,9% ($n = 12$) наблюдений ($p = 0,002$).

Результаты нашего исследования, полученные при сравнении 1- и 5-летней выживаемости ПАТ после первичных и повторных трансплантаций, показали существенную разницу в отдаленной выживаемости и подтвердили ранее опубликованные данные Гейдельбергского университета и Pour-Reza-Gholi et al. Также подтвердилась большая частота развития первично не функционирующих трансплантатов после повторной трансплантации почки, хотя по нашим наблюдениям она оказалась ниже, чем в исследовании Eurotransplant.

1- и 5-летняя выживаемость сравнительно молодых реципиентов группы I (подгруппа 1.1) составила 100%. 1- и 5-летняя выживаемость реципиентов старшего возраста в этой группе (подгруппа 1.2) составила 95% (95% ДИ 91–98) (рис. 4).

При сравнении 1- и 5-летней выживаемости реципиентов подгрупп 1.1 и 1.2 были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,024$ и $p = 0,017$). Так, более высокие показатели выживаемости оказались в подгруппе молодых реципиентов после первичной трансплантации.

1-летняя выживаемость молодых реципиентов группы II (подгруппа 2.1) составила 100%, 5-летняя выживаемость – 98% (95% ДИ 96–99). Для реципиентов старшего возраста (подгруппа 2.2) эти пока-

затели составили 91% (95% ДИ 84–96) и 82% (95% ДИ 74–90) соответственно (рис. 5).

При сравнении 1-летней и 5-летней выживаемости реципиентов подгрупп 2.1 и 2.2 были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,009$ и $p = 0,001$). Как у реципиентов I группы, так и в группе II, более высокие показатели выживаемости наблюдались среди молодых реципиентов.

Таким образом, выживаемость молодых реципиентов в I и II группах ожидаемо оказалась статистически выше, чем у реципиентов старшего возраста. Такое распределение является характерным и для популяции в целом.

1-летняя выживаемость трансплантатов почки у молодых реципиентов группы I составила 98% (95% ДИ 97–99), 5-летняя – 91% (95% ДИ 87–95). У пациентов старшего возраста в группе I выживаемость ПАТ составила 91% (95% ДИ 86–96) и 82% (95% ДИ 75–88) соответственно (рис. 6).

При сравнении 1-летней выживаемости трансплантатов почки у реципиентов молодого и старшего возраста группы I (1.1 и 2.1) была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,006$). Однако при сравнении 5-летней выживаемости в этих подгруппах достоверных различий не наблюдалось ($p = 0,14$), хотя выживаемость ПАТ у молодых реципиентов оставалась более высокой.

Возможно, подобная утрата преимущества в выживаемости ПАТ у реципиентов молодого возраста обусловлена тенденцией к более частому развитию гуморального отторжения, наблюдаемого в ранние годы после трансплантации, в то время как у по-

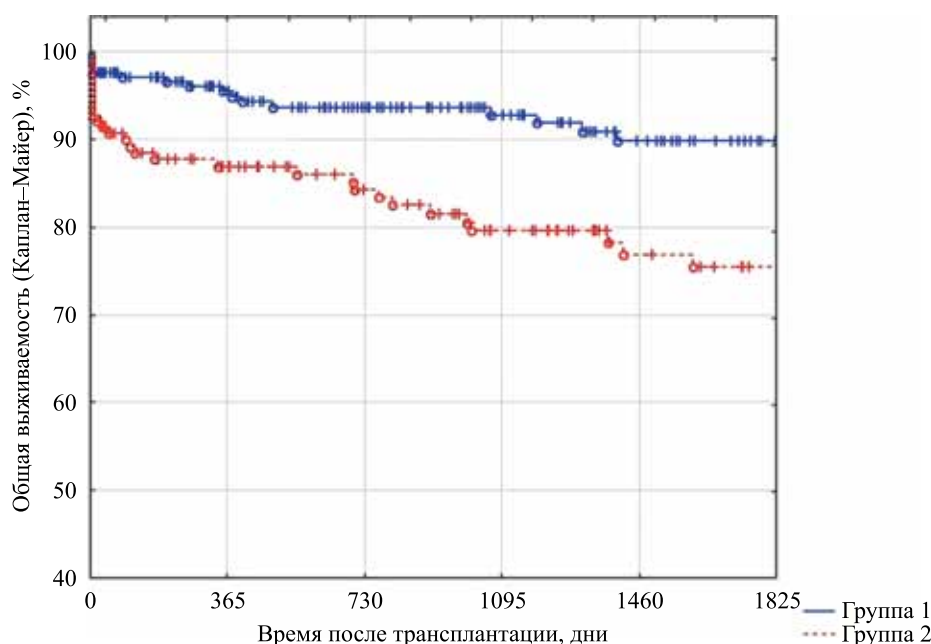


Рис. 3. Выживаемость ПАТ у реципиентов после первичной и повторной трансплантации

Fig. 3. Graft survival in recipients after primary and second kidney transplantation

жилых реципиентов значимость иммунологических факторов утраты трансплантата уже не так высока.

1-летняя выживаемость ПАТ у молодых реципиентов группы II составила 91% (95% ДИ 86–95), 5-летняя – 80% (95% ДИ 73–86), а у реципиентов старшего возраста – 80% (95% ДИ 72–88) и 70% (95% ДИ 61–80) соответственно (рис. 7).

При сравнении 1- и 5-летней выживаемости трансплантатов почки у реципиентов разного воз-

раста в группе II (подгруппы 2.1 и 2.2) статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,078$ и $p = 0,17$).

Отсутствие ожидаемой статистической разницы 5-летней выживаемости ПАТ у реципиентов разных возрастных групп, вероятно, вызвано воздействием факторов, различных по характеру, но одинаковых по направлению. Так, утрата ПАТ у молодых реципиентов может быть преимущественно связана с имму-

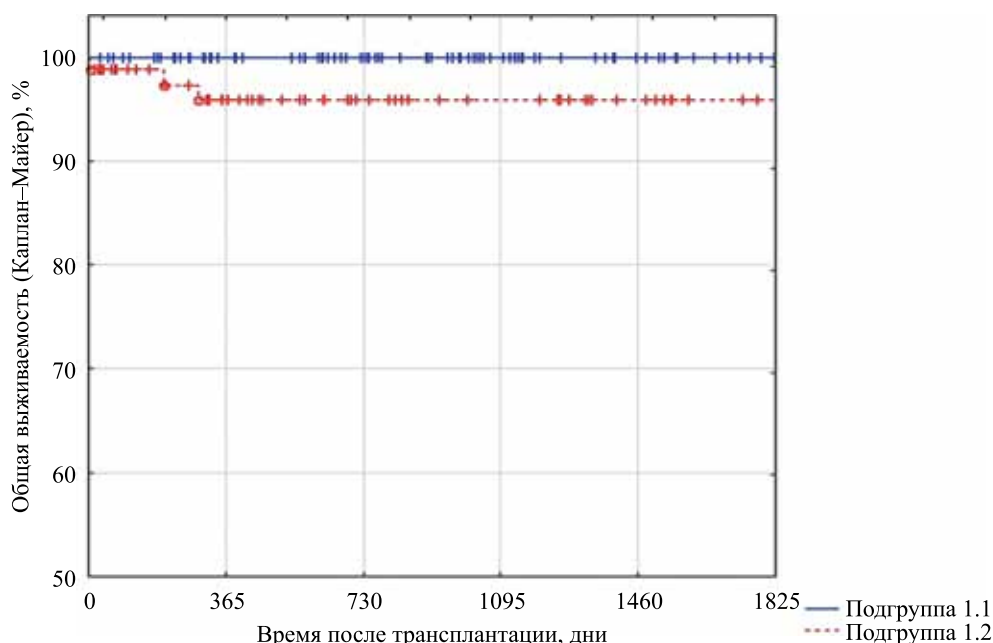


Рис. 4. Выживаемость реципиентов различного возраста в группе I

Fig. 4. Recipient survival in group 1 according to the age of patients

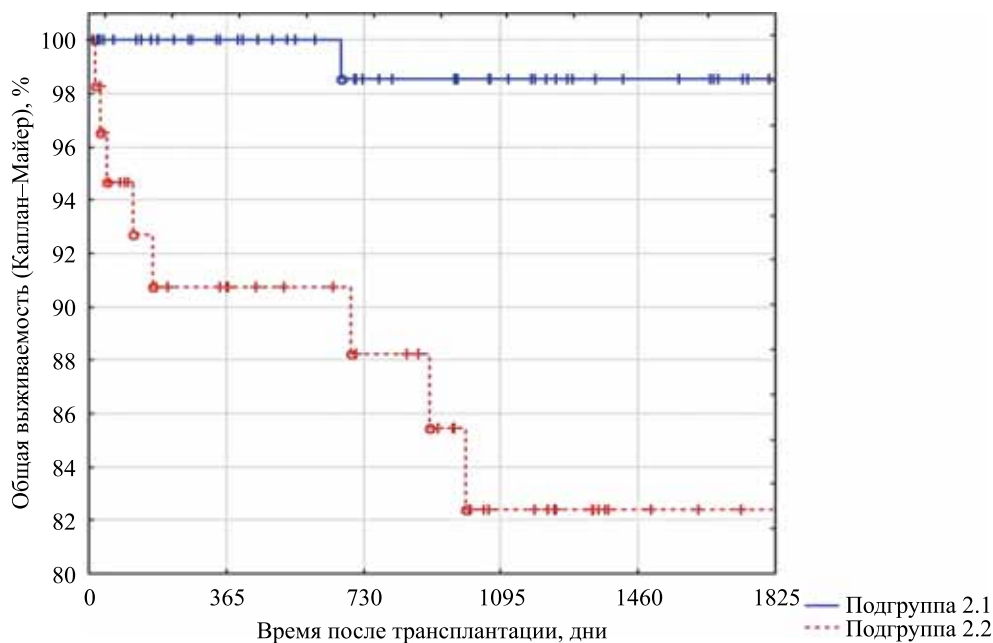


Рис. 5. Выживаемость реципиентов различного возраста в группе II

Fig. 5. Recipient survival in group 2 according to the age of patients

нологическими причинами, приводящими к потере трансплантата в результате развития отторжения. Тогда как у реципиентов старшего возраста утрата ПАТ чаще бывает обусловлена развитием первично не функционирующего трансплантата или летальным исходом. Это представляется закономерным, принимая во внимание возрастные особенности коморбидности и текущую клиническую практику

распределения органов от возрастных и субоптимальных доноров.

Таким образом:

1. 1-летняя выживаемость реципиентов после первичной и повторной трансплантации почки в наших наблюдениях составила 98 и 97% ($p = 0,06$); 5-летняя – 98 и 93% ($p = 0,23$) соответственно.
2. 1-летняя выживаемость ПАТ после первичной и повторной трансплантации составила 97 и 88%

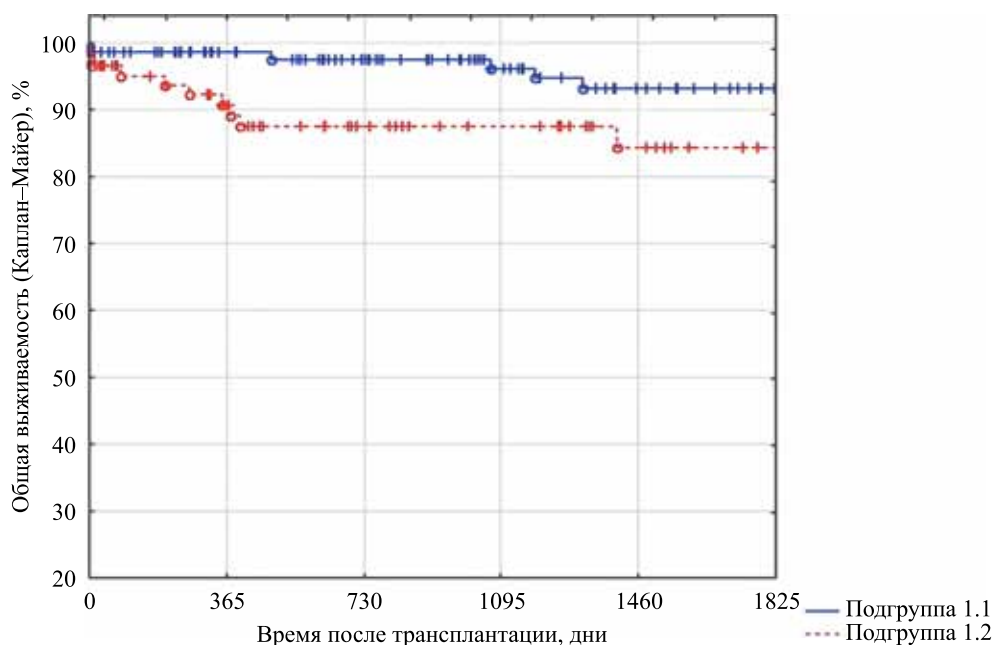


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов почки у реципиентов I группы в зависимости от возраста

Fig. 6. Graft survival in group I recipients depending on age

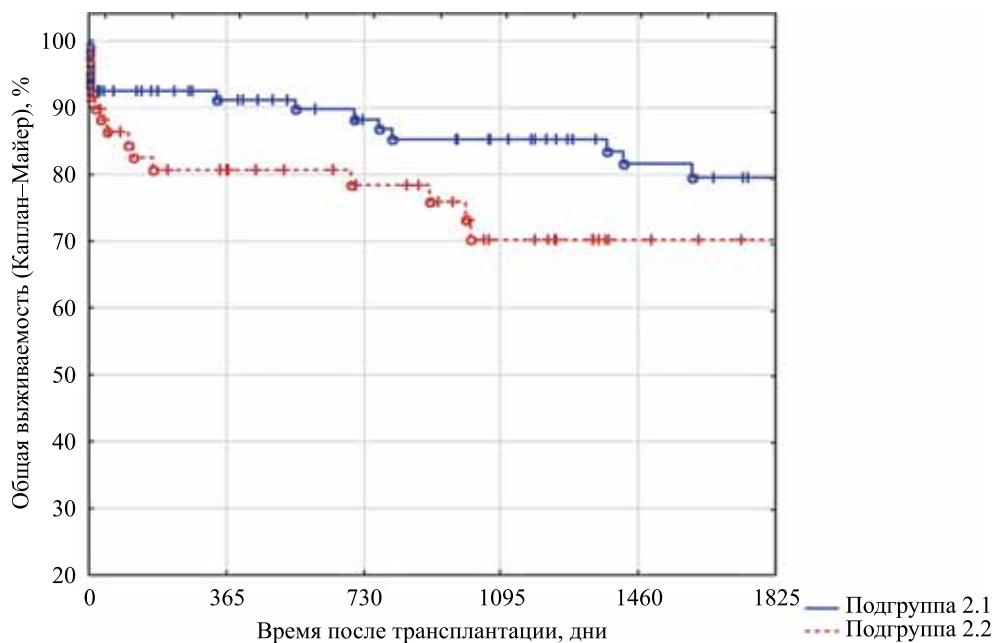


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов почки у реципиентов II группы в зависимости от возраста

Fig. 7. Graft survival in group 2 recipients depending on age

($p = 0,0027$), 5-летняя – 90 и 75% ($p = 0,0048$) соответственно.

3. После первичных трансплантаций 1-летняя выживаемость ПАТ в подгруппах 1.1 и 1.2 составила 98 и 91% ($p = 0,006$) соответственно; 5-летняя выживаемость ПАТ в этих подгруппах статистически не различалась и составила 91 и 82% ($p = 0,14$).
4. 1-летняя выживаемость ПАТ в подгруппах 2.1 и 2.2 составила соответственно 91 и 80% ($p = 0,078$), 5-летняя – 80 и 70% ($p = 0,17$). После повторных трансплантаций достоверных различий в 1- и 5-летней выживаемости ПАТ в зависимости от возраста реципиентов не выявлено.
5. Частота развития первично не функционирующего трансплантата после первичной пересадки составила 1,4%, после повторной – 7,9% ($p = 0,002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепринятое мнение о негативном влиянии предшествующей трансплантации на исход последующей до сих пор остается предметом дискуссии специалистов и все еще нуждается в подтверждении, поскольку опубликованные в медицинской литературе данные различных трансплантационных центров противоречивы. В статье представлен 12-летний опыт одного российского трансплантационного центра в отношении исходов повторных трансплантаций почки. Нами не было выявлено статистически значимой разницы в 1- и 5-летней выживаемости реципиентов после первичных и повторных трансплантаций почки. С другой стороны, выживаемость трансплантатов после первичной пересадки оказалась значительно выше, чем после повторной трансплантации. Кроме того, после повторных трансплантаций достоверно чаще наблюдалось развитие первично не функционирующего трансплантата. При этом выживаемость реципиентов старшей возрастной группы закономерно оказалась достоверно ниже в сравнении с более молодыми реципиентами, причем как после первичной, так и после повторной трансплантации. При сравнении 1-летней выживаемости первичных почечных трансплантатов она оказалась значимо выше в подгруппе молодых реципиентов. Однако при сравнении 5-летней выживаемости первичных трансплантатов почки статистически значимой разницы выявлено уже не было, как представляется – за счет активности иммунологических факторов утраты трансплантата у молодых реципиентов. При сравнении 1- и 5-летней выживаемости повторных трансплантатов в зависимости от возраста реципиентов существенные и клинически значимые различия очевидны, что наглядно представлено на рис. 7, но их достоверность статистически не подтверждена.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. <https://www.ctstransplant.org/public/graphics/sample.shtml>.
2. Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Saeedinia A, Farrokhi F, Firouzan A, Simforoosh N et al. Kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation *Transplant Proc.* 2005; 37 (7): 2962–2964. PMID: 16213274. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.08.034.
3. https://www.anzdata.org.au/wp-content/uploads/2019/09/c07_transplant_2018_ar_2019_v1.0_20200525.pdf.
4. Jędrzejko K, Kieszek R, Kwapisz M, Nita M, Durlak M, Kwiatkowski A. The comparison of kidney transplantation results from the same deceased donor between patients with the first transplantation and retransplanted patients. *Transplantation Proceedings.* 2018; 50 (6): 1726–1729. PMID: 30056889. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.12.058.
5. Ingsathit A, Kantachuvesiri S, Rattanasiri S, Avihingsanon Y, Premasathian N, Pongskul C et al. Long-term outcome of kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation: a report from the Thai Transplantation Registry. *Transplant Proc.* 2013; 45 (4): 1427–1430. PMID: 23726588. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.029.
6. Sang Hyup Han, Jin Go, Sun Cheol Park, Sang Seob Yun. Long-Term Outcome of Kidney Retransplantation in Comparison With First Transplantation: A Propensity Score Matching Analysis. *Transplant Proc.* 2019; 51 (8): 2582–2586. PMID: 31474448. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.070.
7. Heldal K, Hartmann A, Lønning K, Leivestad T, Reisæter AV, Line PD et al. Should patients older than 65 years be offered a second kidney transplant? *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 13. PMID: 28077080. doi: 10.1186/s12882-016-0426-0.
8. Assfalg V, Selig K, Tolksdorf J, van Meel M, de Vries E, Ramsioebhag A-M et al. Repeated Kidney Re-Transplantation – The Eurotransplant experience: a retrospective multicenter outcome analysis. *Transplant International.* 2020; 33 (6): 617–631. PMID: 31903658. doi: 10.1111/tri.13569.
9. Dabare D, Kassimatis T, Hodson J, Arslan Khurram M, Papadakis G, Rompianesi I G et al. Outcomes in Third and Fourth Kidney Transplants Based on the Type of Donor. *Transplantation.* 2019 Jul; 103 (7): 1494–1503. PMID: 30130325. doi: 10.1097/TP.0000000000002428.
10. Sood P, Xiaotian G, Mehta R, Landsittel D, Wu C, Nusrat R et al. Kidney Transplant Outcomes After Primary, Repeat and Kidney After Nonrenal Solid Organ Transplantation A Single-Center Experience. *Transplant Direct.* 2016; 2 (6): e75.4. PMID: 27500265. doi: 10.1097/TXD.0000000000000586.
11. Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, Legendre C, Kreis H, Kessler M et al. Poor long-term outcome in second kidney transplantation: a delayed event. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47915. PMID: 23110130. doi: 10.1371/journal.pone.0047915.

Статья поступила в редакцию 2.09.2020 г.
The article was submitted to the journal on 2.09.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-30-35

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

М.А. Симоненко¹, М.Ю. Ситникова¹, П.А. Федотов¹, Ю.В. Сазонова¹, М.А. Борцова¹, К.И. Моносова¹, Л.А. Васильева², Л.Б. Митрофанова¹, Г.В. Николаев¹, М.Л. Гордеев¹, М.А. Карпенко¹

¹ ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Оценить частоту развития, определить особенности течения инвазивного аспергиллеза легких (АСП) и выявить факторы риска развития заболевания у реципиентов после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** С января 2010-го по декабрь 2019 г. было выполнено 137 ТС: средний возраст 46 ± 14 лет; мужчин – 102 (74%), женщин – 35 (26%). Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина, микофенолата мофетил (ММФ) и глюкокортикостероиды (ГКС). Индукционная терапия была представлена базиликсимабом (81%, $n = 111$) и антитимоцитарным иммуноглобулином (15%, $n = 20$). Проведен ретроспективный анализ пациентов с выявленным инвазивным АСП, перенесенным после ТС, оценены факторы риска развития АСП. У пациентов с ранним АСП изучены длительность нахождения в отделении реанимации (ОР) и продолжительность ИВЛ, исходная тяжесть состояния. Всем пациентам с подозрением на пневмонию проводились бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и компьютерная томография грудной клетки (КТ ОГК). **Результаты.** За время наблюдения было зарегистрировано 58 эпизодов пневмоний, из них 16 (28%) – АСП (возраст от 33 до 64 лет). У всех пациентов был целевой уровень концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, у 15 из 16 пациентов в качестве индукционной терапии был применен базиликсимаб. У половины реципиентов АСП развился в ранние сроки после ТС (менее 3 месяцев после ТС), у остальных ($n = 8$) – в поздние сроки (3 месяца – 1 год после ТС). Диагноз был верифицирован: у 14 из 16 пациентов наблюдалось повышение коэффициента позитивности антиген *Aspergillus* в БАЛ до $7,2 (2,8 \pm 1,6)$, имели место специфические изменения по КТ ОГК. У двух пациентов диагностические критерии АСП отсутствовали, но диагноз был поставлен по результатам гистологического исследования после резекции нижней доли левого легкого. Всем пациентам проводилась терапия вориконазолом продолжительностью от 2 до 6 месяцев, коррекция иммуносупрессивной терапии (коррекция дозы такролимуса и ММФ) и контроль уровня лейкоцитов в динамике. Полное излечение заболевания было достигнуто у 13 (81%) пациентов. Двое больных умерли в течение 30 дней после ТС в отделении реанимации, один – от заболеваний мочеполовой системы, вызванных бактериальной флорой и приведших к развитию уросепсиса, через 4 месяца после начала лечения АСП. У всех пациентов имели место факторы риска развития АСП: прием иммуносупрессии, в том числе ГКС ($n = 16$), длительное пребывание в ОР ($n = 14$), инотропная поддержка более 2 суток в раннем посттрансплантационном периоде ($n = 10$), кахексия на момент ТС ($n = 6$), лейкопения ($n = 9$) и нейтропения ($n = 14$). **Заключение.** У пациентов после ТС встречаемость АСП среди инфекций дыхательных путей составляет 28%. Наиболее высоким риск развития АСП был в течение первого года после ТС. У большинства реципиентов заболевание было выявлено на начальных стадиях, в 12% случаев для диагностики потребовалось проведение оперативного вмешательства. Снижение риска развития АСП было ассоциировано с коррекцией следующих факторов риска этого заболевания у всех пациентов: объем иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации и предотвращение развития нейтропении как маркера инфекционных осложнений или переизбытка иммуносупрессии. Ранняя диагностика АСП позволила у большинства реципиентов начать своевременную специфическую терапию и добиться положительного эффекта у 80% из них.

Ключевые слова: трансплантация сердца, инфекционные осложнения, инвазивный аспергиллез легких.

Для корреспонденции: Симоненко Мария Андреевна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (921) 952-43-55. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru

Corresponding author: Maria Symonenko. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (921) 952-43-55. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS AFTER HEART TRANSPLANTATION

M.A. Simonenko¹, M.Yu. Sitnikova¹, P.A. Fedotov¹, Yu.V. Sazonova¹, M.A. Bortsova¹,
K.I. Monosova¹, L.A. Vasilieva², L.B. Mitrofanova¹, G.V. Nikolaev¹, M.L. Gordeev¹,
M.A. Karpenko¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to assess the incidence, determine the peculiarities of the course of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) and identify risk factors for IPA in heart transplant recipients. **Materials and methods.** From January 2010 to December 2019, 137 heart transplantations (HT) were performed: mean age 46 ± 14 years; male 102 (74%) and female 35 (26%). All patients received a three-component immunosuppressive therapy: calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil (MMF) and Glucocorticoid (GCs). Induction therapy consisted of Basiliximab (81%, $n = 111$) and antithymocyte immunoglobulin (15%, $n = 20$). A retrospective analysis of patients with identified post-HT invasive IPA was performed; risk factors for IPA were assessed. In patients with early IPA, the length of stay in the intensive care unit (ICU), the duration of mechanical ventilation, and the initial severity of the condition were studied. All patients with suspected pneumonia underwent bronchoscopy with examination of bronchoalveolar lavage (BAL) and chest computed tomography (chest CT scan). **Results.** During the follow-up, there were 58 episodes of pneumonia, of which 16 (28%) were IPA (age 33 to 64 years). All patients had a target level of immunosuppressive drugs concentration in blood; basiliximab was used as induction therapy in 15 of 16 patients. Half of the recipients developed IPA in the early post-HT period (less than 3 months after HT), in the rest ($n = 8$) – at a later date (3 months to 1 year after HT). The diagnosis was verified: 14 out of 16 patients showed an increase in the Aspergillus antigen positivity in the BAL to 7.2 (2.8 ± 1.6); chest CT scan revealed specific changes. In two patients, there were no diagnostic criteria for IPA, but the diagnosis was made based on the results of histological examination after resection of the left lower lobe of the lung. All patients received voriconazole therapy for 2 to 6 months, their immunosuppressive therapy was adjusted (tacrolimus and MMF dose adjustment) and their white blood cell count was monitored. Complete cure of the disease was achieved in 13 (81%) patients. Two patients died within 30 days after HT in the intensive care unit, one died from urogenital diseases caused by bacterial flora and leading to urosepsis, 4 months after IPA treatment was initiated. All patients had risk factors for IPA: taking immunosuppression, including GCs ($n = 16$), prolonged ICU stay ($n = 14$), inotropic support exceeding 2 days in the early post-transplant period ($n = 10$), cachexia during HT ($n = 6$), leukopenia ($n = 9$) and neutropenia ($n = 14$). **Conclusion.** In heart transplant recipients, the incidence of IPA among respiratory tract infections is 28%. The risk of developing IPA was highest during the first year following HT. In the majority of recipients, the disease was detected at the early stages; diagnosis required surgical intervention in 12% of cases. A decrease in the risk of developing IPA was associated with correction of the following risk factors for this disease in all patients: volume of immunosuppressive therapy during the first year after transplantation and prevention of the development of neutropenia as a marker of infectious complications or immunosuppression overdose. Early diagnosis of IPA allowed for initiation of timely specific therapy in most recipients and achievement of a positive effect in 80% of them.

Keywords: heart transplantation, infectious complications, invasive pulmonary aspergillosis.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом увеличивается количество реципиентов после трансплантации сердца (ТС). Наиболее частыми осложнениями и ведущей причиной смертности в посттрансплантационном периоде являются инфекционные заболевания [1, 2].

Инвазивный аспергиллез легких (АСП) – оппортунистическая грибковая инфекция, которая может развиваться в течение первого года после ТС (наиболее часто – в течение <1–3 месяцев после операции) и привести к летальному исходу [3, 4]. При развитии пневмонии у больных вне зависимости от сроков после пересадки сердца показано исключение ее

грибкового генеза. В настоящее время отсутствуют данные о встречаемости АСП легких в посттрансплантационной популяции [4, 5]. По результатам отдельных исследований, данное осложнение преобладает у мужчин (84%), средний возраст которых составляет 43 года, одна треть из которых имеет ишемический генез сердечной недостаточности (ХСН) [4, 6]. Больные обычно предъявляют жалобы на лихорадку и кашель, но клинические проявления в начальных стадиях заболевания могут и отсутствовать [4, 6]. В лабораторных показателях возможны лейкопения и нейтропения, вплоть до агранулоцитоза [4, 6, 7]. Радиологическая картина включает инфильтративные изменения, по результатам компьютерной

томографии (КТ) органов грудной клетки – изменения по типу «матового стекла», что характерно для различных респираторных заболеваний вирусного или грибкового генеза [4, 6, 7]. Отсутствие клинической симптоматики на начальных стадиях заболевания и риск развития инфекционных осложнений, вызванных микст-флорой (бактериальная + грибковая, вирусная + грибковая), нередко приводит к несвоевременной диагностике заболевания и увеличивает частоту летальных исходов.

Цель – оценить частоту развития, особенности течения и выявить факторы риска развития аспергиллеза легких у реципиентов после трансплантации сердца (ТС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2010-го по декабрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было выполнено 137 ортотопических ТС по бикавальной методике, в том числе 102 мужчинам (74%) и 6 детям (5 из них были женского пола) 10–16 лет (медиана – 15 лет). Средний возраст реципиентов составил 46 ± 14 лет.

В течение первого года после ТС все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (FK-506), микофенолата мофетил (ММФ) / эверолимус и глюкокортикостероиды (ГКС). В течение первого года после ТС объем глюкокортикостероидов постепенно уменьшался, вплоть до полной отмены. В случае развития лейкопении и/или нейтропении на фоне снижения ГКС в динамике объем терапии ММФ также уменьшался. Индукционная терапия была представлена базиликсимабом (81%, $n = 111$) и антитимоцитарным иммуноглобулином (15%, $n = 20$). Наряду с иммуносупрессивной терапией в течение 6 месяцев проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии (сульфаметоксазол + триметоприм совместно с фолиевой кислотой), применялась противогрибковая (нистатин – в течение 1 месяца), противовирусная (валганцикловир – в течение 1 года) терапия. Профилактическая терапия у всех больных включала статины (аторвастатин в дозе до 20 мг/сут), препараты кальция совместно с холекальциферолом, ингибиторы протонной помпы, и по показаниям назначалась антигипертензивная, антиаритмическая и т. д. терапия.

Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. За период с января 2010-го по декабрь 2019 г. проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных характеристик у пациентов с выявленным после ТС АСП, оценены факторы риска его развития. У пациентов с ранним АСП были изучены исходная тяжесть состояния, длительность пребывания в отделении реанимации (ОР) и продолжительность ИВЛ. Всем па-

циентам с подозрением на пневмонию проводились компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) и бронхоскопия с последующим исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ): посев, цитология, антиген *Aspergillus*, цитомегаловирусная инфекция и пневмоциста. Лабораторная диагностика включала оценку маркеров воспаления – клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и С-реактивный белок (количественный) в динамике, полимеразную цепную реакцию к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна–Барр, посев крови, общий анализ и посев мокроты, общий анализ и посев мочи, а при подозрении на грибковую инфекцию (развитие лейкопении и/или нейтропении) – анализ крови на галактоманнан. Проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии: у пациентов с подтвержденным АСП терапия микофенолата мофетилом была редуцирована или в случае присоединения бактериальной инфекции выполнена его временная отмена, а концентрация такролимуса соответствовала целевым значениям, согласно срокам после ТС (8–12 нг/мл).

Статистическую обработку данных производили с использованием программы SPSS 21.0.RU. Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случае малой выборки ($n < 20$) данные представлены в виде медиан (Me) [минимальных и максимальных значений]. При распределении, отличном от нормального, для оценки различий использовали непараметрический метод Манна–Уитни, данные представлены в виде медиан (Me) [25-й и 75-й процентиля]. Для оценки различий в качественных параметрах использовали точный критерий Фишера. Критерием статистической значимости полученных различий считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения среди всех пациентов, перенесших ТС, было зарегистрировано 58 эпизодов пневмоний, из них у 16 (28%) человек был диагностирован АСП.

Общая характеристика пациентов. Возраст этих пациентов составлял 33–64 года (Me – 55 лет). У пациентов, перенесших АСП, имелись характерные факторы риска развития грибковых инфекций: у 6 – сердечная кахексия на момент ТС, у всех – текущая иммуносупрессивная терапия, в том числе применение ГКС ($n = 16$), лейкопения ($n = 9$) и нейтропения ($n = 14$), инотропная поддержка продолжительностью более 2 суток в раннем послеоперационном периоде ($n = 10$) и длительное пребывание в ОР ($n = 14$).

В качестве индукционной терапии у 15 из 16 пациентов был применен базиликсимаб, у одного – антитимоцитарный глобулин. У половины реципиентов АСП развился в ранние сроки после ТС (менее 3 месяцев после ТС), у остальных ($n = 8$) – в сроки от 3 месяцев до 1 года после ТС. В сроки более

1 года после ТС данных за развитие АСП ни у кого из пациентов не было. В раннем послеоперационном периоде у одного больного в связи с правожелудочковой сердечной недостаточностью была установлена система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [8], на фоне работы которой и была выявлена пневмония смешанного (бактериального + грибкового) генеза. У 14 из 16 пациентов было отмечено повышение коэффициента позитивности антигена *Aspergillus* в БАЛ (от 1,45 до 10,2) и имелись изменения КТ ОГК по типу «матового стекла». У двоих пациентов без эффекта от проведения антибактериальной терапии лабораторные и инструментальные критерии АСП отсутствовали, и для проведения дифференциального диагноза с онкопатологией была выполнена трансторакальная резекция доли легкого в связи с анатомической недоступностью для выполнения трансбронхиальной биопсии. При гистологическом исследовании был верифицирован диагноз АСП. Характерные гистологические изменения представлены на рисунке.

После выявления АСП всем пациентам проводилась терапия вориконазолом продолжительностью от 2 до 6 месяцев (первоначально в/в 400 мг × 2 раза в сутки, а после нормализации уровня СРБ – перорально).

Особенности применения иммуносупрессивной терапии. На момент развития АСП все больные получали терапию такролимусом, ММФ и глюкокортикостероидами; концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови были целевыми. При выявлении пневмонии был временно отменен ММФ, далее сроки возобновления такой терапии определялись индивидуально с учетом клинической симптоматики (отсутствие лихорадки), уровня маркеров воспаления и под контролем функции сердечного трансплантата. С учетом лекарственных взаимодействий после назначения антимикотической терапии всем больным потребовалась редукция дозы такролимуса не менее чем в 2–3 раза, а по завершении применения вориконазола доза такролимуса была вновь увеличена для достижения целевых значений концентрации в крови с последующим регулярным лабораторным контролем. У трех больных в связи с развитием агранулоцитоза временно отменяли или редуцировали дозу микофенолата мофетила и до перехода через надир применяли колониестимулирующие факторы.

Каждую 1–2 недели от начала развития инфекционного процесса проводилась оценка функции сердечного трансплантата – ЭКГ (каждую неделю), ЭхоЭКГ (не менее 1 раза в 2 недели). Ни у одного из пациентов повреждения функции сердечного трансплантата на фоне АСП не было, поэтому выполнение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) откладывали до купирования острого инфекционного процесса и проводили ее после нормализации уровня маркеров

воспаления при отсутствии лихорадки, не ранее чем через 2 месяца от развития АСП.

Полное излечение заболевания было достигнуто у 13 (81%) пациентов в течение полугода. Двое больных в период 30 дней после ТС умерли от инфекционных осложнений бактериального генеза с последующим развитием сепсиса, еще один пациент скончался через 4 месяца после начала лечения АСП от уросепсиса. Рецидива АСП в отдаленном периоде после трансплантации сердца ни у кого из реконвалесцентов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При развитии инфекционных осложнений у пациентов после трансплантации сердца всегда должно проводиться обследование для поиска этиологии с обязательным исключением наличия микст-флоры. При сохраняющихся радиологических изменениях, даже в случае положительного эффекта (снижение или нормализация уровня СРБ, отсутствие лихорадки) на фоне применения стандартной антибактериальной терапии для лечения пневмонии всегда показано продолжение обследования для исключения небактериального генеза процесса, например, цитомегаловирусной или коронавирусной инфекции, аспергиллеза, микоза легких или токсического альвеолита, ассоциированного с эверолимусом. *Aspergillus*

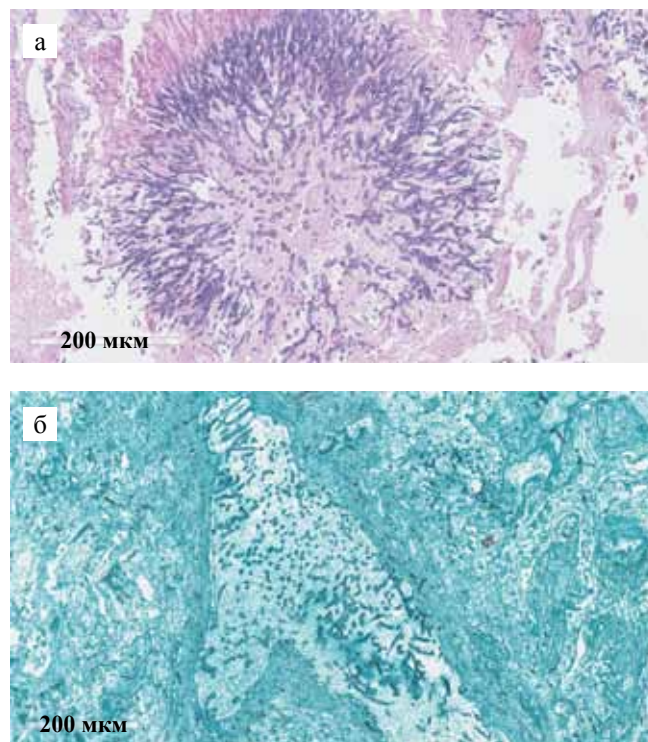


Рис. Аспергиллез с дихотомическим делением септированных гифов: а – окраска гематоксилином и эозином, ×200; б – окраска по Грокотту, ×200

Fig. Aspergillosis with dichotomous branching of septate hyphae: а – H&E stain, ×200; б – Grocott's stain, ×200

обнаруживается в посевах мокроты (8–34%) и БАЛ (45–62%) [11], и его выявление на ранних стадиях поражения позволяет купировать процесс без снижения легочной функции и увеличивает выживаемость пациентов после ТС.

Обычными факторами риска развития АСП являются стероид-зависимые астма или хроническая обструктивная болезнь легких [14], но ни у кого из описанной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний не было. Р. Munoz et al. и Т. Pelaez et al. выделяют еще один фактор риска – сахарный диабет [5, 14]. По нашим результатам, у 63% (10 из 16) больных с диагностированным АСП был сахарный диабет 2-го типа или посттрансплантационный диабет. Другими факторами риска развития АСП у реципиентов солидных органов являются развитие цитомегаловирусной инфекции, применение МПК и/или заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде [5, 11].

Снижение риска развития АСП может быть ассоциировано с коррекцией объема иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации, предотвращением нейтропении и нормализацией нутритивного статуса, являющихся обратимыми факторами риска этого заболевания. Передозировка иммуносупрессивной терапии увеличивает риск развития посттрансплантационных осложнений, особенно инфекционных. Ни у кого из пациентов в описанной группе не было данных за развитие АСП в отдаленные сроки после операции (более 1 года), что может быть ассоциировано с уменьшением объема иммуносупрессивной терапии в динамике: снижением ГКС вплоть до полной отмены, сроками после введенной индукционной терапии и снижением концентраций ингибиторов кальциневрина. Учитывая лекарственные взаимодействия антимикотических препаратов, можно утверждать, что регулярный лабораторный контроль концентраций иммуносупрессивных препаратов (для поддержания целевых значений), клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой (в качестве маркера воспаления и для оценки переносимости оптимальных доз антипролиферантов) и СРБ, также как и радиологический контроль органов грудной клетки (рентгенография, КТ), способствуют снижению риска развития инфекционных осложнений и своевременному выявлению посттрансплантационных заболеваний [4, 9, 10].

Учитывая иммунокомпрометированный статус больных, для которого характерна атипичная симптоматика инфекционных процессов (в том числе отсутствие лихорадки), результаты лабораторно-инструментального обследования необходимо оценивать с учетом анамнеза. Так, «нормализация» уровня лейкоцитов при исходной хронической лейкопении может отражать присоединение бактериальной флоры,

а изменения показателей лейкоцитарной формулы в совокупности с повышением СРБ в отдаленном после ТС периоде могут потребовать исключения онкопатологии и т. д. [9, 11–12]. Вместе с тем изменения легочной ткани по типу «матового стекла», характерные для грибковой и вирусной пневмонии, могут сохраняться и в отдаленном периоде после купирования ранее перенесенных АСП или пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, и т. д. Особенностью рентгенологической динамики процесса является и то, что объем легочных инфильтратов может даже увеличиться в течение первых 7–10 дней от начала противогрибковой терапии, но такая динамика является предиктором восстановления числа гранулоцитов [13].

Препаратами выбора для лечения АСП являются амфотерицин В, каспофунгин и вориконазол [4, 11, 13]. Выживаемость пациентов, получающих вориконазол, выше по сравнению с теми, кто получал терапию амфотерицином В (70,8 и 57,9% соответственно) [4, 11]. Стандартная схема назначения вориконазола у пациентов после трансплантации солидных органов составляет 6 мг/кг – 2 дозы внутривенно, затем по 4 мг/кг внутривенно каждые 12 часов, в динамике перевод на пероральный прием препарата – по 100 мг каждые 12 часов. У больных, принимающих ингибиторы кальциневрина (циклоsporин, такролимус), необходимо учитывать лекарственные взаимодействия при добавлении к терапии антимикотических агентов, которые приводят в короткие сроки к нарастанию концентраций иммуносупрессивных препаратов. Это требует редукции доз циклоsporина и такролимуса уже с первого дня назначения антимикотических препаратов [11, 13]. Минимальный срок антимикотической терапии у иммунокомпрометированных больных составляет 6–12 недель, но длительность консервативной терапии в каждом конкретном случае определяется индивидуально и зависит от сроков разрешения легочного поражения [10, 13, 15]. В качестве дополнения к консервативному лечению у пациентов с вовлечением в поражение крупных сосудов, развитием перикардита и/или плеврита может рассматриваться хирургическая резекция тканей, инфицированных *Aspergillus* [13, 15].

Согласно литературным данным, смертность от АСП составляет 30–40% [4, 13]. В настоящем исследовании из 16 реципиентов, у которых был диагностирован АСП, умерли трое (19%), и на момент летального исхода АСП у них купирован не был. Однако у погибших помимо АСП имелись и другие инфекционные осложнения (микст-инфекция: бактериальная и грибковая).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после ТС встречаемость АСП среди инфекций дыхательных путей составляла 28%. Наи-

более высоким риск развития АСП был в течение первого года после ТС. У большинства реципиентов заболевание выявляли на начальных стадиях, в 12% случаев для диагностики потребовалось проведение оперативного вмешательства. Снижение риска развития АСП было ассоциировано с коррекцией следующих факторов риска этого заболевания у всех пациентов: объем иммуносупрессивной терапии в течение первого года после трансплантации и предотвращение развития нейтропении как маркера инфекционных осложнений или переизбытка иммуносупрессии. Ранняя диагностика АСП позволила у большинства реципиентов начать своевременную специфическую терапию и добиться положительного эффекта у 80%.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ISHLT Registry – Heart Transplantation: overall. *JHLT*. 2019 Oct; 38 (10): 1015–1066.
2. Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Рубинчик ВЕ, Симоненко МА, Ситникова МЮ. Инфекционные осложнения в краткосрочной и отдаленной перспективе у пациентов с трансплантированным сердцем. *Трансплантология*. 2015; 3: 47–53. Fedotov P, Sazonova Y, Rubinchik V, Simonenko M, Sitnikova M. Infectious episodes in early post-transplant period and in long-term follow-up of heart transplantation. *Journal of Transplantation*. 2015; 3: 47–55.
3. Hummel M. Early postoperative therapy after heart transplantation: prophylaxis, diagnosis and antibiotic, antimycotic and antiviral therapy of infections. *Transplantationsmedizin*. 2011; 23: 190–197.
4. Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, Cortes JA, Leung AN, Robbins RC, Stevens DA. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37 (Suppl. 3): S281–292.
5. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, Palomo J, Yanez JF, Dominguez MJ, Desco M. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral Itraconazole prophylaxis. *American Journal of Transplantation*. 2004; 4: 636–643. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00390.x.
6. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management, ESCMID/ERS Guidelines: Task force report. *Eur Respir J*. 2016; 47: 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
7. Al-Abdely HM, Alothman AF, Al Salman J, Al-Musawi T, Almaslamani M, Butt AA et al. Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations. *Journal of Infection and Public Health by Elsevier*. 2014; 7: 20–31. doi: 10.1016/j.jiph.2013.08.003.
8. Симоненко МА, Николаев ГВ, Маликов КН, Федотов ПА, Сазонова ЮВ, Борцова МА и др. Трансплантация сердца у реципиентов с исходной легочной гипертензией: 9-летний опыт НМИЦ им. В.А. Алмазова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 7–13. Simonenko MA, Nikolaev GV, Malikov KN, Fedotov PA, Sazonova YuV, Bortsova MA et al. Heart transplantation in recipients with initial pulmonary hypertension: 9 years of experience in Almazov National Medical Research Centre. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 7–13. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-7-13.
9. Misch EA, Safdar N. Updated guidelines for the diagnosis and management aspergillosis. *Journal of Thoracic Disease*. 2016; 8 (12): E1771–E1776.
10. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K. Dignosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
11. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* Infections in Transplant Recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18 (1): 44–49. doi: 10.1128/CMR.18.1.44-69-2005.
12. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 629–640.
13. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 327–360. doi: 10.1086/525258.
14. Pelaez T, Munoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M, Klaassen CHW, Bouza E. Outbreak of Invasive Aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (3): e24–e31. doi: 10.1093/cid/cir771.
15. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63 (4): e1–60. doi: 10.1093/cid/ciw326.

Статья поступила в редакцию 11.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 11.03.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-36-40

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ В КАЗАХСТАНЕ: ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

С.А. Абдугафаров, М.Н. Асыкбаев, Д.Ж. Сапарбай

ТОО «Национальный научный онкологический центр»,

Центр урологии, нефрологии и трансплантации почки, Нур-Султан, Казахстан

Трансплантация почки вот уже более 60 лет является лучшим способом заместительной терапии для пациентов с терминальными заболеваниями почек. В Республике Казахстан на 29 января 2020 года, по данным РКЦТ РК «Республиканский координационный центр по трансплантации», число пациентов в листе ожидания на трансплантацию почки составляет 2675 человек. Вопрос трупного донорства в нашей стране является проблемным в силу различных причин. За последние пару лет и так невысокие показатели трупных доноров снизились более чем в 2 раза. **Цель.** Дать объективную оценку эффективности проведения трансплантации почки от кадавра с целью указать на необходимость в развитии трупного донорства и решения задач по уменьшению пациентов, находящихся в листе ожидания. **Материалы и методы.** В ТОО «ННОЦ» за период с 2010-го по 2020 год проведено 52 трансплантации почки от трупного донора. Возрастная группа реципиентов составляла от 20 до 75 лет. В большинстве случаев исходом терминальной формы хронической почечной недостаточности являлись хронический гломерулонефрит (76%), пиелонефрит (1,9%), поликистоз почек (9,6%) и диабетическая нефропатия (11,5%). **Результаты.** Годичная выживаемость составила 96%, пятилетняя выживаемость – 86%. В 13 случаях наблюдалась отсроченная функция трансплантата. В одном случае (1,92%) интраоперационно произошло сверхострое отторжение трансплантата почки, не поддающееся лечению высокими дозами глюкокортикостероидов, трансплантат почки был удален. У двух пациентов (3,8%) в раннем послеоперационном периоде, на 2-е и 7-е сутки после операции, развилась клиника острого отторжения трансплантата почки, после купирования криза отторжения лекарственной терапией функция трансплантата была восстановлена. Летальный исход наступил у одной пациентки (1,92%), причиной стала двусторонняя пневмония, которая привела к сепсису и смерти пациентки. **Заключение.** Выживаемость графта и реципиента после трансплантации почки от посмертного донора сравнима с показателями после трансплантации почки от живого донора. Решение задач по увеличению количества трансплантации органов от кадавра не должно лежать целиком и полностью на плечах врачей-трансплантологов, эту задачу необходимо решать и на уровне государства с проведением постоянной пропаганды для разъяснения гражданам нашей страны необходимости реализации программы трупного донорства.

Ключевые слова: трансплантация почки, посмертный донор, дефицит донорских органов.

KIDNEY TRANSPLANTATION IN KAZAKHSTAN: THE BURDEN OF ORGAN SHORTAGE

*S.A. Abdugafarov, M.N. Asykbayev, D.J. Saparbay*National Research Oncology Center, Center for Urology, Nephrology and Kidney Transplantation,
Nur-Sultan, Kazakhstan

Kidney transplantation has been the best replacement therapy for end-stage kidney disease for over 60 years. The Republican Coordination Center for Transplantation reports that as of January 29, 2020, there were 2675 people on the kidney transplant waiting list in the Republic of Kazakhstan. The issue of deceased donation in Kazakhstan is problematic for various reasons. Over the past couple of years, the already low rates of deceased donors have fallen by more than 2 times. **Objective:** to objectively assess the effectiveness of deceased-donor kidney

Для корреспонденции: Сапарбай Джамиля Жумабековна. Адрес: 01-0000, Нур-Султан, ул. Керей и Жанибек ханов, д. 3. Тел. (7172) 70-29-41. E-mail: dzhamilyasaparbay@gmail.com

Corresponding author: Dzhamilya Saparbay. Address: 3, Kerey and Zhanibek khandar str., Nur-Sultan city, 01-0000, Republic of Kazakhstan.

Phone: (7172) 70-29-41. E-mail: dzhamilyasaparbay@gmail.com

transplant in order to indicate the need for development of cadaveric donation and reduce the number of patients in the transplant waitlist. **Materials and methods.** Fifty-two kidney transplants from a deceased donor were performed at the National Research Oncology Center (NROC) from 2010 to 2020. The age group of recipients ranged from 20 to 75 years old. In most cases, end-stage chronic renal failure resulted in chronic glomerulonephritis (76%), pyelonephritis (1.9%), polycystic kidney disease (9.6%) and diabetic nephropathy (11.5%). **Results.** The 1-year and 5-year survival rates were 96% and 86%, respectively. There was delayed graft function in 13 of cases. In one case (1.92%), there was intraoperative hyperacute rejection of the kidney transplant that could not be treated with high doses of glucocorticosteroids; the kidney graft was removed. Two patients (3.8%) in the early postoperative period, on days 2 and 7 after surgery, developed a clinic of acute renal transplant rejection; after the rejection crisis was stopped by drug therapy, graft function was restored. One patient (1.92%) died as a result of bilateral pneumonia, which led to sepsis and death. **Conclusion.** Graft and recipient survival rates after deceased-donor kidney are comparable to those after living-donor kidney transplantation. The solution to the problems of increasing the number of deceased organ transplants should not rest entirely on the shoulders of transplant doctors; this task must also be addressed at the government level with constant propaganda to explain to the citizens the need for a deceased organ donation program.

Keywords: kidney transplantation, posthumous donor, organ shortage.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Самым эффективным методом лечения терминальных форм заболеваний почек остается трансплантация почки. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 90 тысяч трансплантаций почек [1], однако нехватка донорских органов все еще стоит чрезвычайно остро [2, 3]. По данным статистики, наблюдается прогрессивный рост количества больных, нуждающихся в трансплантации почки. В Республике Казахстан (РК) на 29 января 2020 года, по данным РКЦТ РК «Республиканский координационный центр по трансплантации», число пациентов в листе ожидания составляет 2675 человек, из них 75 пациентов – дети до 18 лет. Вопрос трупного донорства в нашей стране является проблемным в силу различных причин как со стороны общества, так и со стороны донорских стационаров. Государством с конца 2019 года ведется активная работа в этом направлении. Стоит отметить, что за последние пару лет и так невысокие показатели трупных доноров снизились более чем в 2 раза [4].

По данным РКЦТ, в период с 2012 года по конец 2019 года по всем трансплантационным центрам РК выполнено 1278 трансплантаций почки, из них трансплантаций почки от кадавра – 161 [4]. Доля трансплантаций от посмертного донора составила 12,5% от общего числа проведенных операций и менее 1% на миллион населения, что является очень низким показателем.

По данным мировой статистики, предоставленным Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) по трансплантации почки на 2017 год (рис. 1), Республика Казахстан занимает одно из последних мест по количеству проведенных трансплантаций почки от трупного донора на миллион населения [1].

Цель работы: дать объективную оценку эффективности проведения трансплантации почки от кадавра, указать на необходимость развития трупного

донорства и решения задач по уменьшению пациентов, находящихся в листе ожидания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящей работы положен клинический обзор 52 проведенных случаев трансплантации почки от трупного донора реципиентам в период с 2012-го по 2019 год в ТОО «ННОЦ» (рис. 2).

Возраст реципиентов составлял от 20 до 75 лет. В большинстве случаев исходом терминальной формы хронической почечной недостаточности являлись хронический гломерулонефрит (76%), пиелонефрит (1,9%), поликистоз почек (9,6%) и диабетическая нефропатия (11,5%), все реципиенты находились на программном гемодиализе на момент проведения трансплантации почки.

Приоритет отдавался реципиентам, которым впервые предстояло проведение трансплантации почки, так как при повторных трансплантациях почки имелся высокий иммунологический риск и отсутствовала тканевая совместимость с трупным донором. В одном случае проводилась повторная трансплантация почки от кадавра, при этом между донором и реципиентом имелась тканевая совместимость и был низкий иммунологический риск.

Время холодовой ишемии варьировало от 6 до 23 часов и зависело от многих причин, в том числе и от локации трупного донора, и от времени, которое требовалось для проведения необходимых анализов тканевой совместимости и проведения перекрестной пробы кросс-матч. В большинстве случаев трансплантация проводилась по стандартной методике в забрюшинное пространство, в правую подвздошную область. В двух случаях – в левую подвздошную область. В одном случае, учитывая проведение симультанной трансплантации почки и поджелудочной железы, трансплантация осуществлялась через лапаротомный разрез в брюшную полость. Вторичная

тепловая ишемия не превышала 40 минут. Технических сложностей во время операции не возникало, учитывая большую длину сосудов донорской почки и возможности для различного вида моделирования сосудов.

Иммуносупрессивная терапия во время операции и в послеоперационном периоде имела небольшие отличия от применяемой после трансплантации почки от живого донора и включала в себя применение Тимоглобулина из расчета 1,25–1,5 мг/кг массы тела

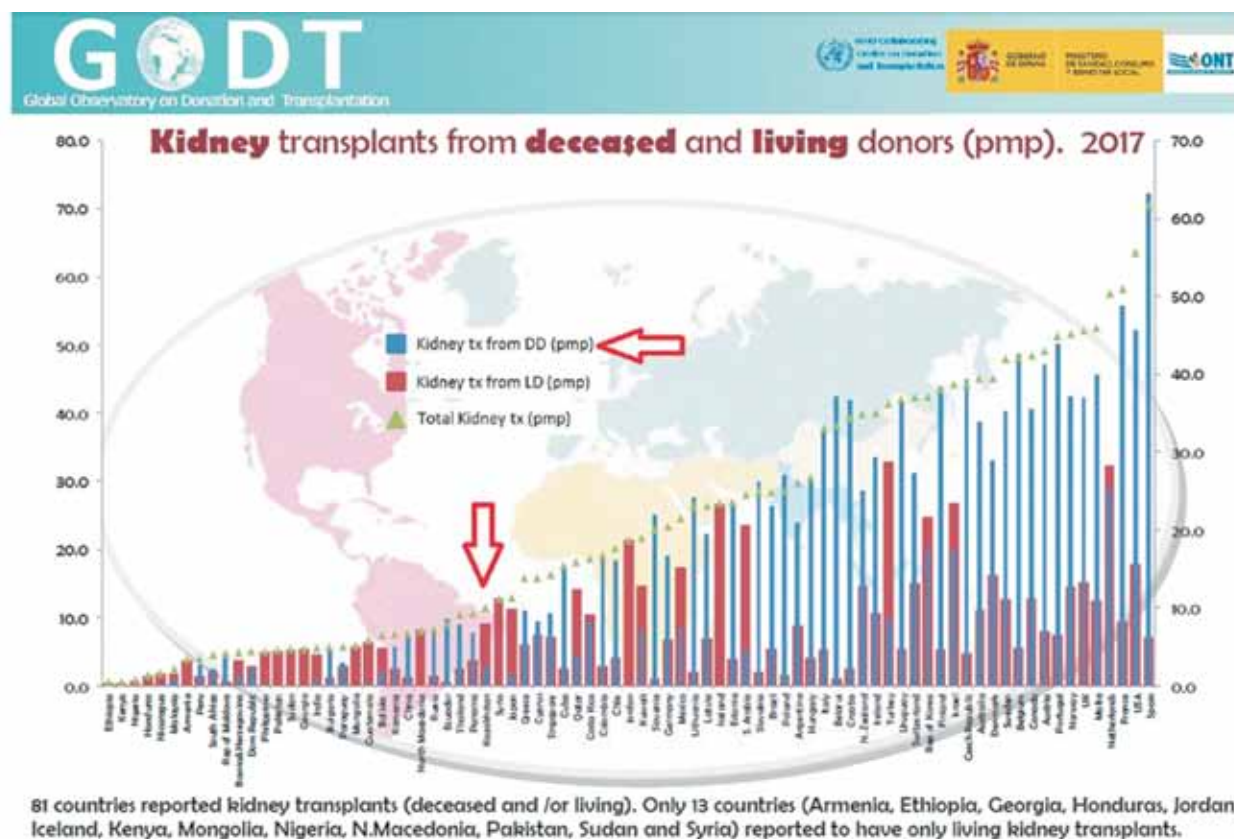


Рис. 1. Статистика по проведенным трансплантациям почки в мире на миллион населения. Данные Global Observatory on Donation and Transplantation на 2017 год

Fig. 1. The number of kidney transplantation per million population in the world in 2017 (Global Observatory on Donation and Transplantation data)

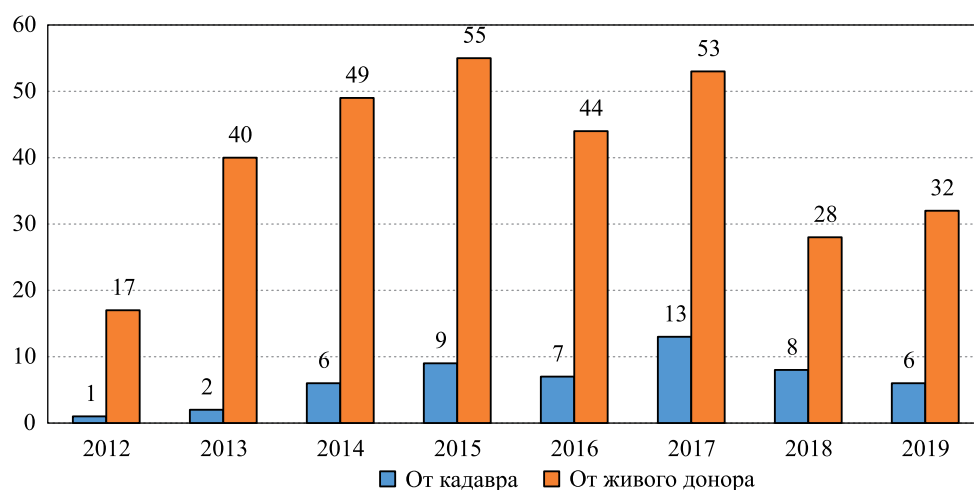


Рис. 2. Количество проведенных трансплантаций почки от кадавра и от живого донора резидентам РК в период с 2012-го по 2019 год

Fig. 2. The number of cadaveric and living donor kidney transplantation in Kazakhstan from 2012 to 2019

(антитимоцитарный иммуноглобулин кроличий), прографа (такролимус) с целевой концентрацией в плазме крови 8–12 нг/мл или Сандимун Неорала (циклоспорина) 250–350 нг/мл, СеллСепт (микофенолата мофетил) 2 грамма в сутки или Майфортик (микофеноловая кислота) 1540 мг в сутки, а также высоких доз глюкокортикостероидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 35 случаях (67%) после реперфузии трансплантата почки отмечалось появление инициальной функции в течение первых 10 минут. В 13 случаях (25%) отмечалась отсроченная функция трансплантата за счет длительной холодовой ишемии и последующего реперфузионного повреждения, что требовало проведения заместительной почечной терапии после операции до начала функционирования трансплантированной почки. В одном случае интраоперационно произошло сверхострое отторжение трансплантата почки, не поддающееся лечению высокими дозами глюкокортикостероидов, трансплантат почки был удален. У двух пациентов (3,8%) в раннем послеоперационном периоде, на 2-е и 7-е сутки после операции, развилась клиника острого отторжения трансплантата почки, после купирования криза отторжения лекарственной терапией функция трансплантата была восстановлена. В раннем послеоперационном периоде у одной пациентки после симультанной трансплантации почки и поджелудочной железы развилось острое отторжение пересаженных органов, не поддающееся консервативной терапии, что в дальнейшем потребовало их удаления. Летальный исход (1,92%) наступил у одной пациентки, причиной стала двусторонняя пневмония, которая привела к сепсису и смерти пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация органов – наиболее активно развивающаяся отрасль хирургии. Впервые трансплантация почки человеку была проведена более 60 лет назад [5], данная опция остается «золотым стандартом» в лечении терминальных стадий заболеваний почки [6]. В настоящее время трансплантология как наука стала мультидисциплинарной, включающей в себя не только хирургию, но также иммунологию, генетику, нефрологию, фармакологию [7]. Успехи в развитии иммунологии повлияли на улучшение результатов выживаемости графта и реципиентов [8]. Применение кросс-матч-теста практически исключило вероятность развития острого отторжения. Выявление донорспецифичных антител у реципиентов и применение десенсибилизирующей терапии снизило частоту антитело-опосредованных отторжений [9]. Методы презервации органов, включающие в себя современные консервирующие растворы, а также различные механические аппараты способствуют

сохранению жизнеспособности органа и уменьшают степень ишемического повреждения органа [10]. Трансплантологическая наука непрерывно развивается, и основным ограничением является нехватка органов. Одним из немаловажных факторов, безусловно, является неосведомленность общественности и общая неготовность общества на донорство органов. Это сложная проблема, которая требует этических и религиозных дискуссий, но общество во всем мире должно убедиться в том, что сегодня это единственный способ спасти жизни и повысить качество жизни данной группы пациентов. Идея создания искусственных органов и использования органов от животных пока на стадии экспериментов, и до применения в практике еще десятилетия исследований. В качестве альтернативы трансплантации сердца в настоящее время используются вспомогательные устройства для желудочков и искусственное сердце в качестве определенного терапевтического режима, и было показано, что они продлевают жизнь по сравнению с одной лишь консервативной терапией. Однако ни один искусственный орган, почка или сердце, не может сравниться по продолжительности или качеству жизни с успешно трансплантированным органом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация почки от посмертного донора приоритетна по отношению к трансплантации почки от живого донора ввиду различных причин. Главным преимуществом считается исключение изъятия органа от живого донора, исключение всех рисков, связанных с оперативным вмешательством (донорской нефрэктомией).

Согласно программе ВОЗ, трансплантация органов от трупного донора является основным направлением в решении задач по лечению пациентов, находящихся в листе ожидания на органную трансплантацию. В развитых странах Европы и США основной упор делается на развитие трупной трансплантации. В Казахстане количество пациентов в листе ожидания на трупную почку растет, а количество трупных доноров снижается.

Решение задач по увеличению количества трансплантации органов от кадавра не должно лежать целиком и полностью на плечах врачей-трансплантологов, эту задачу необходимо решать и на уровне государства с проведением постоянной пропаганды для разъяснения гражданам нашей страны необходимости реализации программы трупного донорства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Observatory on donation and Transplantation. www.transplant-observatory.org.
2. Abouna GM. Organ shortage crisis: Problems and Possible Solutions. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40: 34–38.
3. Tuppin P, Savoye E. Comparison of international data on organ procurement and transplantation: impact of donor policies on organ shortage. *Organ Tissues Cells*. 2006; 3: 159.
4. РГП на ПХВ «Республиканский центр по координации трансплантации и высокотехнологичных медицинских услуг» МЗ РК. «Статистика. Лист ожидания – Август 2020». Accessed September 4, 2020. RGP na PKhV «Respublikanskiy tsentr po koordinatsii transplantatsii i vysokotekhnologichnykh meditsinskikh uslug» MZ RK. «Statistika. List ozhidaniya – Avgust 2020». Accessed September 4, 2020.
5. Barker CF, Markmann JF. Historical Overview of Transplantation Cold spring Harb. *Perspect Med*. 2013 Apr; 3 (4): a014977.
6. Abecassis M, Bartlett ST, Allan J Collins, Davis CL, Delmonico FL et al. Kidney transplantation as primary therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3 (2): 471–480.
7. Beyar R. Challenges in organ transplantation: *Maimonides Med J*. 2011 Apr; 2 (2): e0049.
8. Готье СВ, Мойсюк ЯГ. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-нот, 2014. 432 с. Gautier SV, Moysyuk YaG. Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: E-noto, 2014. 432 s.
9. Johnson PW, Glennie MJ. Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer*. 2001 Nov 30; 85 (11): 1619–1623.
10. Kosieradzaki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transpl Proceedings*. 2008; 40: 3279–3288.

Статья поступила в редакцию 10.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 10.11.2020

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов»
можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге ООО «Прессинформ» «Газеты и журналы» – 80248

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248
 (индекс издания)

Кому
 (фамилия, инициалы)

Куда
 (почтовый индекс) (адрес)

на 2021 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
 И ИСКУССТВЕННЫХ
 ОРГАНОВ

80248
 (индекс издания)

Кому
 (фамилия, инициалы)

Куда
 (почтовый индекс) (адрес)

на 2021 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

ОПЫТ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ В КРАСНОЯРСКОЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

В.С. Арутюнян¹, А.В. Кеоссян¹, М.А. Фирсов^{1, 2}, Д.П. Евдокимов², М.Р. Цокаев²,
О.С. Амелчугова², Э.В. Лукичева²

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

² КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» Минздрава Красноярского края, Красноярск, Российская Федерация

Цель. Оценить ранние и отдаленные результаты аллотрансплантации трупной почки (АТП) на основании ретроспективного анализа 71 случая лечения в условиях Красноярской краевой клинической больницы (ККБ). **Материалы и методы.** С марта 2014-го по июнь 2019 г. выполнена 71 трансплантация почки в условиях ККБ. Среди реципиентов количество мужчин составило 42 (59,15%), женщин – 29 (40,85%). Возраст больных варьировал от 20 до 59 лет (средний возраст $39,6 \pm 8,14$ года). Причинами терминальной хронической болезни почек и дальнейшей АТП являлись: хронический гломерулонефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, гипертоническая нефропатия (ГН), диабетическая нефропатия в исходе сахарного диабета I типа (ДН), нефропатия смешанного генеза (ГН + ДН), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, врожденная ангиодисплазия почек, синдром Альпорта. Среднее количество несовпадений по HLA составило $4,5 \pm 0,9$. **Результаты.** Продолжительность госпитализации составила в среднем $34,05 \pm 9,56$ дня. Первичная функция наблюдалась у 32 (45,08%) пациентов, отсроченная – у 39 (54,92%). Осложнения после трансплантации зафиксированы у 23 (32,39%) пациентов, из них у 12 (16,9%) – в раннем посттрансплантационном периоде, у 15 (21,13%) – в позднем посттрансплантационном периоде. Наиболее часто диагностировались иммунологические, инфекционные и урологические осложнения, реже – сосудистые, хирургические, онкологические и другие. Годовая выживаемость трансплантатов составила 87,3%. Выживаемость пациентов – 95,77%. Летальный исход на раннем посттрансплантационном этапе наступил у 1 (1,4%) пациента, на позднем посттрансплантационном этапе – у 2 (2,81%) пациентов. Госпитальная летальность – 1 случай (1,4%). **Заключение.** Трансплантация почки является наиболее эффективным способом лечения терминальной стадии хронической болезни почек. На основании наших данных 87,33% трансплантаций прошли эффективно. Однако у 32,39% пациентов наблюдались послеоперационные осложнения. Подавляющее количество осложнений имели обратимый характер, были скорректированы консервативным или оперативным путем. Тем не менее утрата трансплантата зафиксирована у 12,67% пациентов. Успешность трансплантации зависит от ряда факторов, связанных как с донором и реципиентом, так и с иммунологическим статусом и технологией выполнения операции, а персонифицированный подход к реципиентам способствует снижению послеоперационных осложнений, предупреждению нефротоксичности и реакции отторжения.

Ключевые слова: трансплантация почки, хроническая болезнь почек.

Для корреспонденции: Фирсов Михаил Анатольевич. Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а. Тел. (902) 941-89-09. E-mail: firsovma@mail.ru

Corresponding author: Mikhail Firsov. Address: 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. Phone: (902) 941-89-09. E-mail: firsovma@mail.ru

CADAVERIC KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION AT KRASNOYARSK REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

V.S. Arutyunyan¹, A.V. Keosyan¹, M.A. Firsov^{1, 2}, D.P. Evdokimov², M.R. Tsokaev²,
O.S. Amelchugova², E.V. Lukicheva²

¹ Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Objective: to evaluate the early and long-term outcomes of cadaveric kidney allotransplantation (CKAT) based on a retrospective analysis of 71 cases treated at Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (KRCH). **Materials and methods.** From March 2014 to June 2019, 71 kidney transplants were performed at KRCH – 42 (59.15%) men and 29 (40.85%) women. The age of the patients varied from 20 to 59 years (mean age 39.6 ± 8.14 years). The causes of end-stage chronic kidney disease which subsequently led to CKAT were chronic glomerulonephritis, chronic tubulointerstitial nephritis, hypertensive nephropathy (HN), diabetic nephropathy resulting from type I diabetes (DN), nephropathy of mixed genesis (HN + DN), vesicoureteral reflux, congenital angiodysplasia of the kidneys, and Alport syndrome. The mean number of HLA mismatches was 4.5 ± 0.9 . **Results.** Hospitalization lasted for an average of 34.05 ± 9.56 days. Primary function was observed in 32 (45.08%) patients, while 39 (54.92%) cases had delayed function. Post-transplant complications were noted in 23 (32.39%) patients, of whom 12 (16.9%) had early post-transplant complications, while 15 (21.13%) encountered complications in the late post-transplant period. The most frequently diagnosed were immunological, infectious, and urological complications. Vascular, surgical, oncological, and other complications were less frequent. The annual graft survival rate was 87.3%. Patient survival rate was 95.77%. One (1.4%) and 2 (2.81%) patients died in the early and late post-transplant periods, respectively. Hospital mortality – 1 case (1.4%). **Conclusion.** Kidney transplantation is the most effective treatment for patients with irreversible chronic kidney disease. About 87.33% of transplants were found to be effective. However, 32.39% of patients had postoperative complications. The vast majority of complications were reversible and were corrected conservatively or surgically. Nevertheless, graft loss occurred in 12.67% of cases. The success of transplantation depends on a number of factors related to both the donor and the recipient, as well as the immunological status and surgical technique. A personalized approach to recipients helps to reduce postoperative complications, prevent nephrotoxicity and rejection reactions.

Keywords: kidney transplantation, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным решением проблемы неуклонного роста числа больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) является увеличение трансплантационной активности и прогресс в организации донорского процесса [1, 2].

Тенденции развития современной медицины таковы, что трансплантация почки обеспечивает лучшие отдаленные результаты в сравнении с другими методами заместительной почечной терапии при терминальной стадии ХБП. Показатели выживаемости больных после пересадки почки выше, чем у пациентов, находящихся на длительном гемо- или перитонеальном диализе [3].

Трансплантация почки высокоэффективна не только с социальной, но и с экономической точки зрения. За трехлетний период затраты на обеспечение одного пациента с ХБП при проведении гемодиализа выше, чем затраты на пациента с почечным трансплантатом [4].

Впервые в Красноярском крае пересадка трупной почки была выполнена в марте 2014 г. на базе

Красноярской краевой клинической больницы (ККБ). За период с марта 2014-го по июнь 2019 г. выполнена 71 трансплантация трупной почки, наблюдается ежегодный прирост количества таких операций.

Вместе с развитием донорской службы отмечается увеличение количества донорских баз с 1 в 2014 году до 7 в 2019 году. Общая обеспеченность населения края трансплантациями органов на 2018 год составляла 23,8 на 1 миллион населения в год [5]. На сегодняшний день в активном листе ожидания трансплантации почки в ККБ находится 8,8% пациентов от общего числа больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе. Средний срок ожидания донорской почки составляет 286 дней.

Таким образом, можно отметить не только достаточно высокую потребность Красноярского края в трансплантации почек, но и значительную востребованность в трансплантационной и донорской службе.

Цель – оценить ранние и отдаленные результаты аллотрансплантации трупной почки (АТПП) на основании ретроспективного анализа 71 случая лечения в условиях ККБ г. Красноярска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ лечения 71 пациента в возрасте от 20 лет, которым в период с марта 2014 г. по июнь 2019 г. выполнена АТПП в условиях 2-го хирургического отделения ККБ г. Красноярск (рис. 1).

Работа трансплантационной службы ККБ осуществляется согласно стандартам и клиническим рекомендациям по донорству и трансплантации почки, принятым Российским трансплантологическим обществом [6, 7].

Проведена оценка донорской службы в ККБ. Эффективными донорами являлись 48 пациентов. Основными причинами отказа от донора были выявленные инфекционные заболевания, нарастание явлений синдрома полиорганной недостаточности, остановка сердечной деятельности в период наблюдения, выявленные интраоперационные очаговые новообразования органов. Средний возраст эффективных доноров составил $44,17 \pm 8,07$ года. Показатели азотемии составляли: креатинин – $92,33 \pm 20,27$ мкмоль/л, мочевины – $5,47 \pm 1,74$ ммоль/л, калий – $3,7 \pm 0,43$ ммоль/л.

Проведен анализ листа ожидания АТПП. При постановке в лист ожидания у 26 (36,62%) пациентов наблюдалась анурия, у 32 (45,08%) – олигоурия, 13 (18,3%) – с сохраненным диурезом. Перед трансплантацией 67 (94,36%) пациентам проводили заместительную почечную терапию с использованием гемодиализа. Диализный стаж у реципиентов составил от 0 (4 пациента, или 5,66%, прооперированы на додиализном этапе) до 120 месяцев, в среднем $33,59 \pm 23,87$ месяца.

Среди реципиентов количество мужчин составило 59,15% (n = 42), женщин – 40,85% (n = 29). Возраст больных варьировал от 20 до 59 лет (средний возраст $39,6 \pm 8,14$ года). Основные характеристики реципиентов представлены в таблице.

Причинами терминальной ХБП и дальнейшей АТПП являлись: хронический гломерулонефрит (ХГН) – 57 (80,28%) пациентов, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТН) – 5 (7,04%) пациентов, гипертоническая нефропатия (ГН) – 4 (5,63%) пациента, диабетическая нефропатия (ДН) – 1 (1,4%) пациент, нефропатия смешанного генеза (ГН + ДН) – 1 (1,4%) пациент, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – 1 (1,4%) пациент, врожденная ангиодисплазия почек (ВАП) – 1 (1,4%) пациент, синдром Альпорта – 1 (1,4%) пациент.

Перечень исследований соответствовал стандартному комплексу диагностических мероприятий, утвержденных Российским трансплантологическим обществом; всем пациентам, находившимся в листе ожидания АТПП, проводилось HLA-типирование и

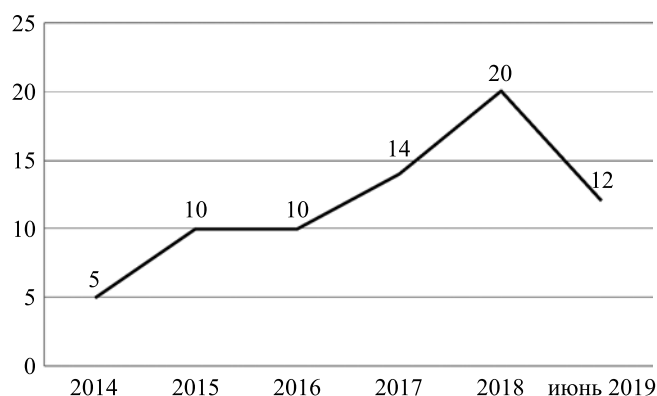


Рис. 1. Количество АТПП, выполненных за исследуемый период

Fig. 1. Number of cadaveric kidney allotransplantations performed during the study period

Таблица

Демографическая характеристика реципиентов Demographics of kidney recipients

Показатель	Количество реципиентов	%
Возраст доноров, лет		
Диапазон (среднее значение)		
20–59 ($39,6 \pm 8,14$)		
20–29	10	14,1
30–39	25	35,2
40–49	22	31,0
50–59	14	19,7
Пол доноров (ж/м)	29/42	

определение титра антител к HLA [7]. Среднее количество несовпадений по HLA составило $4,5 \pm 0,9$.

Лабораторные показатели общего анализа крови реципиентов не имели значимых отклонений: эритроциты – $3,78 \pm 0,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – $118,84 \pm 13,47$ г/л, лейкоциты – $7,52 \pm 1,67 \times 10^9$ /л, тромбоциты – $205,32 \pm 45,4 \times 10^9$ /л.

Величина азотемических показателей имела достаточно высокий диапазон значений: мочевины – $15,07 \pm 6$ ммоль/л, креатинин – $663,77 \pm 175,79$ мкмоль/л, что связано в первую очередь с различными сроками стажа, метода диализа и временем забора анализа.

Стандартная перекрестная гетеротопическая трансплантация почки выполнена 68 (95,77%) пациентам (справа налево – 23 (32,39%) почки, слева направо – 45 (63,38%) почек). В 3 (4,22%) случаях проведена трансплантация на стороне органа (справа направо – 1 (1,4%) почка, слева налево – 2 (2,82%) почки). Выбор доступа в данных случаях связан с невозможностью выполнения перекрестной трансплантации по различным причинам: ранее переса-

женная поджелудочная железа, невозможность доступа к магистральным сосудам и др.

Подавляющее количество почек (52 трансплантации – 73,24%) имели стандартную анатомию. Однако 13 почек имели особенности сосудистого характера: 11 (15,5%) органов имели 2 почечные артерии (ПА); 1 (1,4%) – 2 ПА и 2 почечные вены (ПВ) и в 1 (1,4%) случае – 3 ПВ. Кроме этого, 5 (7,04%) почек имели кисты, впоследствии подтверждены гистологически, в 1 (1,4%) случае выявлено объемное образование до 7 мм, которое при интраоперационном срочном патоморфологическом исследовании с целью исключения злокачественного новообразования верифицировано как папиллярная аденома почки. Одна почка (1,4%) имела полное удвоение чашечно-лоханочной системы с полным удвоением мочеточника.

Выявленные особенности ангиоархитектоники в 6 (8,45%) случаях потребовали выполнения реконструктивных операций: 3 (4,22%) случая – добавочная ПА анастомозирована «конец в бок» с основной ПА; 1 (1,4%) случай – 2 ПА на площадке реконструированы в 1 ПА на общей площадке меньшего размера; 2 (2,81%) случая – короткая ПВ удлинена за счет участка нижней полой вены.

Обнаруженные новообразования в донорских органах также потребовали дополнительных хирургических манипуляций: при обнаружении кист почек в 5 (7,04%) случаях выполнено иссечение стенок кист, в 1 (1,4%) трансплантате с объемным образованием до 7 мм произведена клиновидная резекция почки.

Всем пациентам проведена стандартная гетеротопическая трансплантация почки в подвздошную область. Средняя продолжительность операции составила $191,27 \pm 28,4$ минуты. Интраоперационный объем кровопотери в среднем составил $222,53 \pm 76,95$ мл.

Подавляющее количество трансплантаций проведено по стандартной методике, заключающейся в анастомозировании ПА с наружной подвздошной артерией (НПА) по типу «конец в бок», – 62 (87,32%) случая, в 9 (12,67%) случаях анастомоз наложен с внутренней подвздошной артерией (ВПА) по типу «конец в конец» по причине невозможности сопоставления диаметров НПА и ПА. ПВ во всех случаях анастомозированы с наружной подвздошной веной по типу «конец в бок». Уретеронеоцистоанастомоз во всех случаях был выполнен по методу Лича–Грегуара со стентированием JJ-стентами. Средняя продолжительность консервации составила $439,46 \pm 128,35$ минут.

Индукция иммуносупрессии проводилась с учетом иммунологического риска (уровень PRA, количество несовпадений по HLA, возраст реципиента): в 64 (90,14%) случаях по схеме базиликсимаб + метилпреднизолон; в 5 (7,04%) случаях в связи с высоким иммунологическим риском и высоким уровнем PRA

индукция проводилась тимоглобулином + метилпреднизолоном; в 2 (2,81%) случаях индукция метилпреднизолоном.

Иммуносупрессивная терапия инициирована по стандартной 3-компонентной схеме: ингибиторы кальциневрина (ИКН), ММФ и глюкокортикостероиды. В 68 (97,18%) случаях – такролимус + микрофеноловая кислота + метилпреднизолон; в 3 (2,8%) случаях – циклоспорин + микрофеноловая кислота + метилпреднизолон; два пациента уже получали иммуносупрессивную терапию препаратом циклоспорин – в связи с предыдущей трансплантацией принято решение не проводить конверсию; у одного пациента выполнена конверсия с такролимуса на циклоспорин в связи с развитием посттрансплантационного сахарного диабета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результативность проведенных оперативных вмешательств оценивалась по особенностям течения и развития осложнений в посттрансплантационном периоде, который был разделен на ранний (≤ 3 месяцев после операции) и поздний (> 3 месяцев после операции).

Ежедневный мониторинг лабораторных показателей проводился в раннем послеоперационном периоде. Наблюдалось снижение уровня гемоглобина, которое достигло минимальных значений к 3 суткам, затем происходило восстановление данного показателя. Нарастание проявлений анемии отмечалось у 15 (21,12%) пациентов, что потребовало проведения гемотрансфузий, средний объем которых составил $877,33 \pm 369,46$ мл. Вероятно, это связано с развитием геморрагических осложнений, а именно: интраоперационное кровотечение, паренхиматозное и раневое кровотечение в раннем послеоперационном периоде, дефекты гемостаза на фоне проведения сеансов гемодиализа.

В соответствии с клиническими рекомендациями на 1-е сутки после АТПП всем пациентам проводилась стандартное определение концентрации ингибиторов кальциневрина в крови из расчета $0,1–0,2$ мг/кг/сут через день до конца госпитализации (рис. 2). Средние показатели такролимуса с 1-х по 15-е сутки соответствовали целевым концентрациям после АТПП ($8–15$ нг/мл), а повышение концентрации к третьим суткам связано с началом иммуносупрессивной терапии и последующей коррекции доз препаратов [8].

Уровень лейкоцитов и калия снижался до минимальных значений к 5-м суткам, после чего их значения нарастали.

В первые двое суток у пациентов отмечалось нарастание уровня лейкоцитов с последующим его снижением до минимальных значений к 5-му дню, что может соответствовать периоду высокой кон-

центрации иммуносупрессантов в крови [9]. После коррекции дозировки отмечался выход значений лейкоцитов на нормативные значения.

Содержание креатинина в течение 15 суток после операции неуклонно снижалось – с $624,22 \pm 196,85$ мкмоль/л на первые сутки до $222,01 \pm 116,43$ мкмоль/л на 15-е. Концентрация мочевины с $18,57 \pm 5,38$ ммоль/л на первые сутки выросла до $19,67 \pm 5,22$ ммоль/л на 2-е, затем трое суток показатели практически не изменялись ($19,51 \pm 7,14$ ммоль/л на 5-е сутки), после чего уровень мочевины постепенно снижался – до $14,44 \pm 5,63$ ммоль/л на 15-е сутки (рис. 3).

Нарастание диуреза отмечено в первые 5 суток после операции – с $1481,37 \pm 1189$ мл до $2806,27 \pm 1539,68$ мл к 5-м суткам, затем отмечалось снижение диуреза и выход его на нормативные значения к 10-м

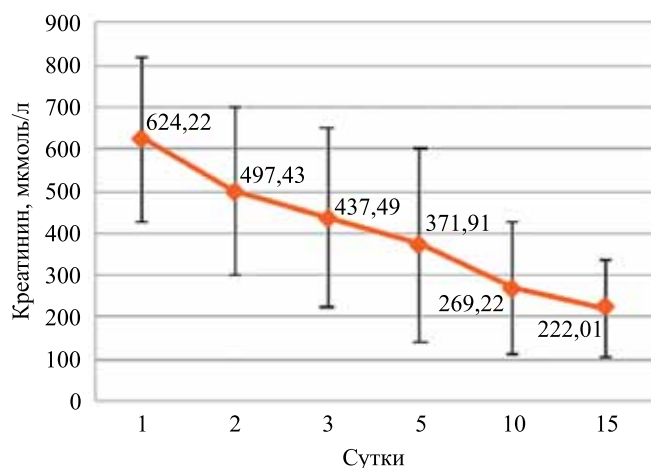


Рис. 3. Азотемические показатели после операции

Fig. 3. Postoperative azotemic indicators

и 15-м суткам ($2484,26 \pm 910,75$ и $2463,28 \pm 835,57$ мл соответственно) (рис. 4).

Ультразвуковое исследование проводилось в течение 1-й недели ежедневно, начиная со 2-й недели и до конца госпитализации – 1 раз в двое суток. По данным сонографии почечного трансплантата в первые дни отмечалось замедление кровотока в ПА до 5-го дня. В последующие дни скорость кровотока в ПА нарастала. Скорость кровотока в сегментарных (СА) и дуговых артериях (ДА) росла на протяжении всего периода наблюдения (рис. 5). Средние скоростные показатели почечного кровотока находятся в пределах нормы [10, 11].

Показатели индексов резистентности ПА и СА повышались в первые трое суток. В последующие дни индекс резистентности ПА и СА снижался. Индекс резистентности ДА на протяжении всего периода наблюдения снижался (рис. 6). Средние значения

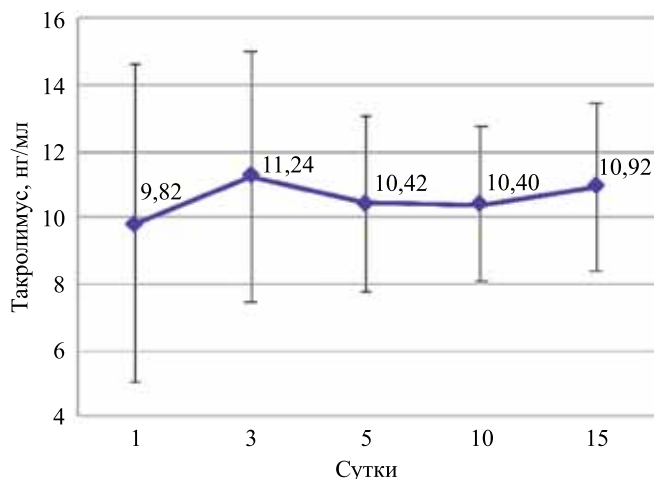


Рис. 2. Концентрация такролимуса после операции

Fig. 2. Tacrolimus concentrations after surgery

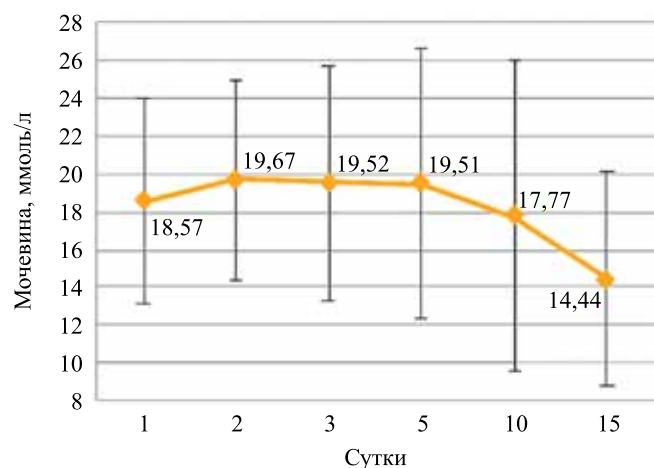


Рис. 4. Диурез после операции

Fig. 4. Postoperative diuresis

индексов резистентности находятся в референсных значениях [10, 11].

Удаление дренажей в послеоперационном периоде проводилось на $4,22 \pm 0,81$ сутки, уретральный катетер удален на $8,35 \pm 1,52$ сутки, мочеточниковый стент – на $27,67 \pm 6,27$ сутки.

Продолжительность госпитализации в среднем составила $34,05 \pm 9,56$ дня.

Первичная функция отмечена у 32 (45,08%) пациентов, отсроченная – у 39 (54,92%). Критерий отсроченной функции – проведение 1 или более сеансов гемодиализа в первые 7 дней после операции [12]. Сеансы гемодиализа выполнены 39 пациентам в количестве от 1 до 18, в среднем $3,34 \pm 2,18$.

Послеоперационные осложнения разделены на несколько видов: иммунологические (9,85%), инфекционные (8,45%), урологические (7,04%), сосудистые (5,63%), хирургические (2,81%), онкологические (2,81%) и другие (4,22%).

Осложнения после трансплантации зафиксированы у 23 (32,39%) пациентов, из них у 11 (15,49%) – в **раннем посттрансплантационном периоде**.

Среди иммунологических осложнений наиболее часто встречалось острое клеточное отторжение ($n = 3$; 4,22%), которое во всех случаях было купировано курсом пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 1,5–2,0 г. Острое гуморальное оттор-

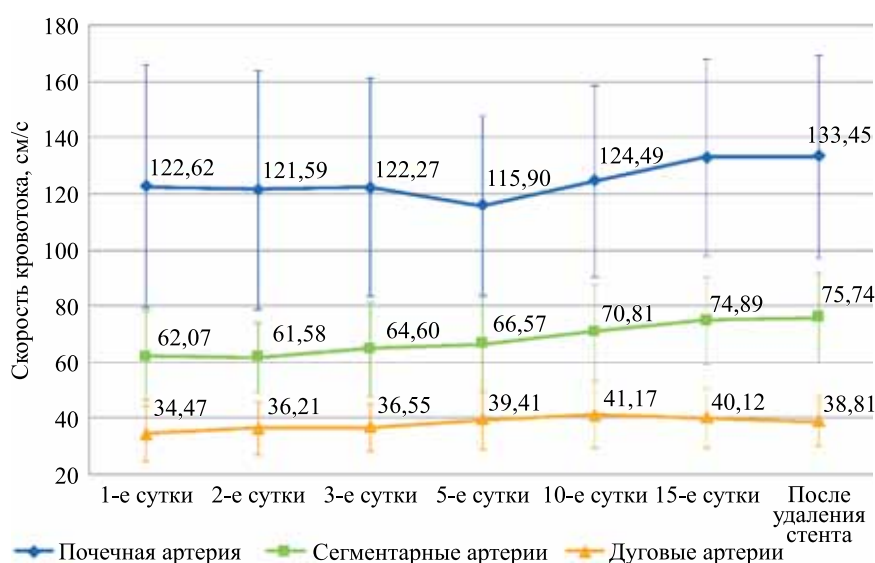


Рис. 5. Показатели скорости кровотока по данным сонографии трансплантата

Fig. 5. Blood flow velocity indicators according to graft sonography

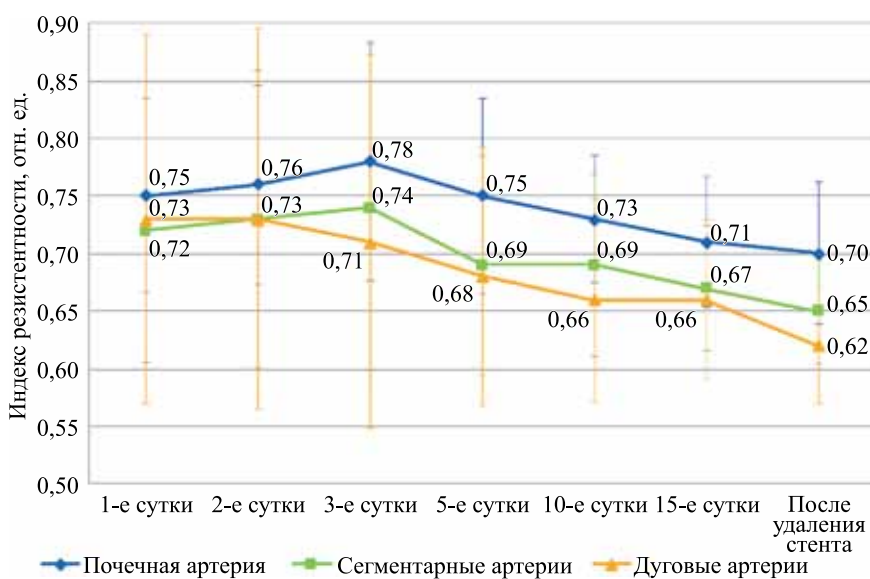


Рис. 6. Индексы резистентности почечных артерий по данным сонографии

Fig. 6. Renal arterial resistive index according to sonography data

жение трансплантата во всех случаях ($n = 2$; 2,81%) привело к трансплантатэктомии.

Сосудистые осложнения ($n = 2$; 2,81%) были связаны с тромбозом почечной вены трансплантата и привели к трансплантатэктомии. Хирургические осложнения ($n = 2$; 2,81%): гематома послеоперационной раны – выполнена ревизия, санация раны; разрыв подкапсульной гематомы с массивным кровотечением – выполнена трансплантатэктомия.

Посттрансплантационный такролимус-индуцированный сахарный диабет развился у 1 (1,4%) пациента, согласно рекомендациям, проведена конверсия такролимуса на циклоспорин с положительным эффектом [13, 14]. Острая нефротоксичность, вызванная ИКН и подтвержденная гистологически, зафиксирована у одного пациента, что потребовало проведения коррекции дозы иммуносупрессивного препарата с положительным эффектом.

Осложненное течение **позднего посттрансплантационного периода** зарегистрировано у 15 (21,13%) пациентов.

Иммунологические осложнения ($n = 2$; 2,81%): в 1 (1,4%) случае диагностировано острое клеточное отторжение, купировано консервативно, в другом (1,4%) – хроническое стероидорезистентное отторжение трансплантата с утратой его функции. Сосудистые осложнения ($n = 2$; 2,81%): стеноз ПА – выполнено стентирование артерии трансплантата; тромбоз почечной артерии – выполнена трансплантатэктомия.

Урологические осложнения ($n = 5$; 7,04%): у 2 (2,81%) пациентов – ПМР, в 1 (1,4%) случае выполнена трансуретральная коррекция устья мочеточника. У 1 (1,4%) пациента развился гнойный пиелонефрит трансплантата, консервативные мероприятия без эффекта, сепсис, трансплантатэктомия, летальный исход на 187-е сутки после трансплантации. Облитерация мочеточника ($n = 1$; 1,4%) – произведена лазерная уретеротомия с положительным эффектом. Стриктура уретероцистоанастомоза ($n = 1$; 1,4%) потребовала выполнения неоуретероцистоанастомоза. Возможно, причина осложнений, связанных с развитием стриктуры мочеточника, обусловлена нарушением его кровоснабжения на фоне ранее перенесенного острого клеточного отторжения [15, 16].

Онкологические осложнения ($n = 2$; 2,81%): у одного пациента развилась саркома Капоши, на фоне консервативной терапии наблюдается положительная динамика в виде регрессии опухоли. Рак предстательной железы T1M0N0 диагностирован через год у одного пациента после выполнения трансуретральной резекции простаты на фоне нарастающей инфравезикальной обструкции, по результатам патоморфологического исследования операционного материала диагностирована мелкоацинарная аденокарцинома.

В обоих случаях выполнена конверсия с ММФ на эверолимус.

Инфекционные осложнения ($n = 6$; 8,45%): в 5 (7,04%) случаях – ЦМВ-виремия, в 1 (1,4%) случае – реактивация гепатита В; назначена противовирусная терапия.

Острая нефротоксичность, вызванная ИКН, развивалась у 1 (1,4%) пациента. Проведена коррекция дозы иммуносупрессивного препарата с положительным эффектом.

Лекарственно-индуцированный язвенный колит (ЯК) у 1 пациента потребовал отмены иммуносупрессивного препарата, на фоне чего явления ЯК купировались, но в дальнейшем произошла утрата функции трансплантата.

Комбинации осложнений были условно разделены на моноспецифичные, когда развивались осложнения одного вида, и полиспецифичные, сочетающие осложнения двух и более видов.

Моноспецифичное осложнение зафиксировано у 19 (26,76%) пациентов, у 3 (4,22%) больных – комбинация из двух видов осложнений, и у 2 пациентов (2,8%) была зарегистрирована полиспецифичность, сочетающая 3 и более вида. При этом комбинация осложнений могла развиваться как в течение одного, так и в обоих послеоперационных периодах.

Годовая выживаемость трансплантатов после АТП составляет 87,3%, 5-летняя – 73,51%, при этом стоит отметить, что потеря функции трансплантатов преимущественно происходит на 5-м году после операции (после 48 месяцев) (рис. 7).

В группе пациентов, у которых зафиксировано 3 и более совпадений по HLA ($n = 12$), отмечается больший процент первичной функции по сравнению с группой пациентов с 2 и менее совпадениями по HLA ($n = 59$) (58,33 и 42,37% соответственно), а также наилучшая 3-летняя выживаемость (100 и 85,9% соответственно) (рис. 8).

Трансплантатэктомии выполнены у 9 (12,67%) пациентов. В раннем посттрансплантационном периоде (до 3 месяцев после операции) трансплантаты удалены у 4 (5,63%) пациентов, в позднем посттрансплантационном периоде – у 5 (7,04%) пациентов. Причиной трансплантатэктомии явились хирургические, иммунологические, сосудистые и урологические осложнения.

Выживаемость пациентов составила 95,77% (68 пациентов) (рис. 9).

Смерть на раннем посттрансплантационном этапе наступила у 1 пациента, на позднем посттрансплантационном этапе – у 2 (2,81%) пациентов. Госпитальная летальность – 1 случай (1,4%), причиной смерти явился сепсис на фоне острого гнойного пиелонефрита трансплантата. В 2 (2,81%) случаях причиной явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность вследствие острого коронарного синдрома.

рома (ОКС). Это согласуется с имеющимися публикациями, свидетельствующими о том, что летальные исходы после трансплантации почки зачастую обусловлены именно кардиальной патологией [17].

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно выделить ряд факторов, влияющих на исход, функциональность трансплантата и развитие осложнений.

Негативное влияние на функцию трансплантата оказывают посттрансплантационные осложнения, развившиеся у 23 (32,39%) пациентов: из них у 11 (15,49%) – в раннем посттрансплантационном периоде, у 15 (21,13%) – в позднем посттрансплантационном периоде. Осложнения были разделены на

несколько видов: иммунологические (9,85%), инфекционные (8,45%), урологические (7,04%), сосудистые (5,63%), хирургические (2,81%), онкологические (2,81%) и другие (4,22%).

Донорский фактор

При оценке эффективных доноров отмечено, что средний возраст составил $44,17 \pm 8,07$ года, показатели азотемии были в референтных значениях: креатинин – $92,33 \pm 20,27$ мкмоль/л, мочевины – $5,47 \pm 1,74$ ммоль/л, калий – $3,7 \pm 0,43$ ммоль/л.

Немаловажным фактором, влияющим на результат, является продолжительность консервации. Пролонгированное время холодовой ишемии является общепризнанным фактором риска дисфункции

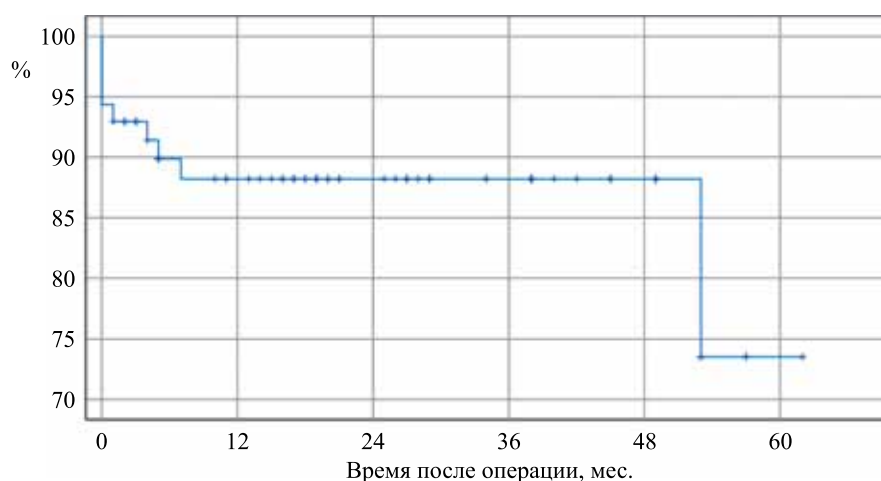


Рис. 7. Выживаемость трансплантата

Fig. 7. Graft survival

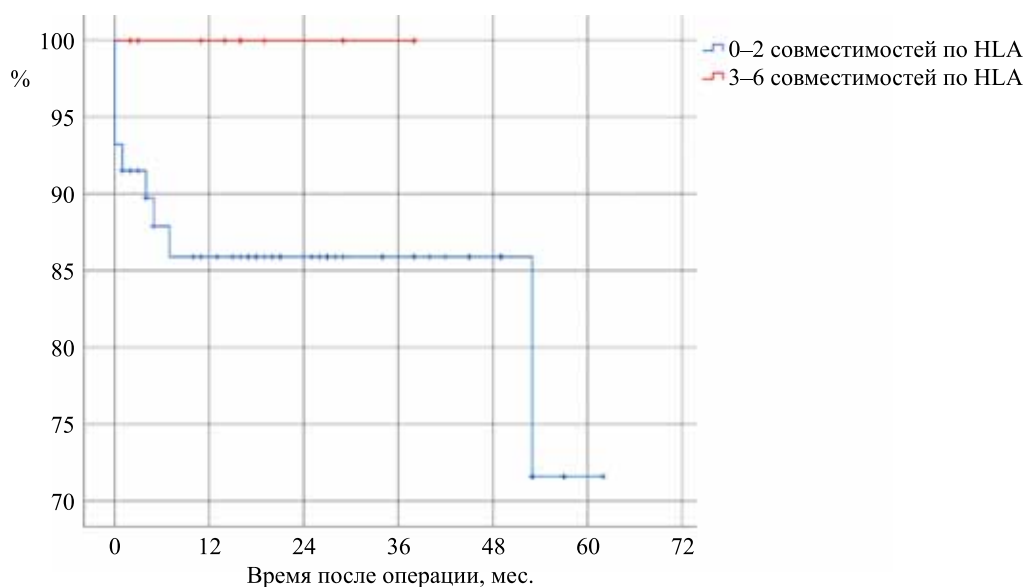


Рис. 8. Выживаемость трансплантата в зависимости от количества совпадений по HLA

Fig. 8. Graft survival depending on the number of HLA matches

трансплантата. Максимальное сокращение времени холодовой ишемии является одной из клинически реализуемых возможностей профилактики дисфункции трансплантата [18]. Период консервации трансплантата проанализированных пациентов составлял $439,46 \pm 128,35$ минуты.

Кроме этого, следует отметить, что в 26,76% донорские органы имели особенности сосудистого характера, развития чашечно-лоханочной системы и мочеточника, новообразования, потребовавшие выполнения реконструктивных операций. 18,3% почек имели особенности сосудистого характера, однако сосудистая реконструкция потребовалась лишь в 8,45% случаев. Новообразования почечной паренхимы были обнаружены как на дооперационном обследовании, так и интраоперационно – в 6 (8,45%) случаях. При обнаружении кист почек ($n = 5$; 7,04%) выполнялось иссечение стенок кист, с последующим гистологическим исследованием, во всех случаях подтвержден доброкачественный характер. Интраоперационно при обработке 1 (1,4%) трансплантата обнаружено тканевое образование размерами до 7 мм, произведена клиновидная резекция почки со срочным патоморфологическим исследованием – верифицирована папиллярная аденома почки.

Следует отметить зависимость изменения разницы креатинина между реципиентами на 15-е сутки и донором – $94,14 \pm 75,16$ мкмоль/л, причем от доноров 45 лет и старше разницы креатинина донор–реципиент на 15-е сутки – $142,87 \pm 102,50$ мкмоль/л, а у 44 лет и младше – $58 \pm 39,57$ мкмоль/л.

Фактор реципиента

Возраст пациента, этиология развития ХБП и коморбидный фон являются важными предикторами, влияющими на исход АТПП. Возраст реципиентов

варьировал от 20 до 59 лет (средний возраст $39,6 \pm 8,14$ года). Основными патологиями, которые явились причиной ХБП и дальнейшей АТПП, являлись: ХГН – 57 (80,28%) пациентов, ХТН – 5 (7,04%) пациентов, ГН – 4 (5,63%) пациента, ДН – 1 (1,4%) пациент, нефропатия смешанного генеза – 1 (1,4%) пациент, ПМР – 1 (1,4%) пациент, ВАП – 1 (1,4%) пациент, синдром Альпорта – 1 (1,4%) пациент. Значительную роль в послеоперационном течении играют исходные азотемические показатели реципиентов до АТПП и диализный стаж реципиентов. Средние уремические показатели исследованных составляли: мочевины – $15,07 \pm 6$ ммоль/л, креатинин – $663,77 \pm 175,79$ мкмоль/л, достаточно большой диапазон значений в первую очередь связан с методом диализа и различными сроками стажа, который составил от 0 (4 пациента прооперированы на додиализном этапе) до 120 месяцев ($33,59 \pm 23,87$ месяца). Сеансы гемодиализа после операции потребовались 39 пациентам в количестве от 1 до 18, в среднем $3,34 \pm 2,18$.

Иммунологический фактор

Важным фактором, влияющим на развитие осложнений, восстановление функции трансплантата и послеоперационные осложнения, является количество несовпадений по гаплотипу. Среднее количество несовпадений по HLA составило $4,5 \pm 0,9$.

В группе пациентов, у которых зафиксировано 3 и более совпадений по HLA ($n = 12$), отмечается больший процент первичной функции по сравнению с группой пациентов с 2 и менее совпадениями по HLA ($n = 59$) (58,33 и 42,37% соответственно), а также наилучшая 3-летняя выживаемость (100 и 85,9% соответственно).

Отмечена прямая зависимость количества совпадений по HLA с выживаемостью трансплантата, в

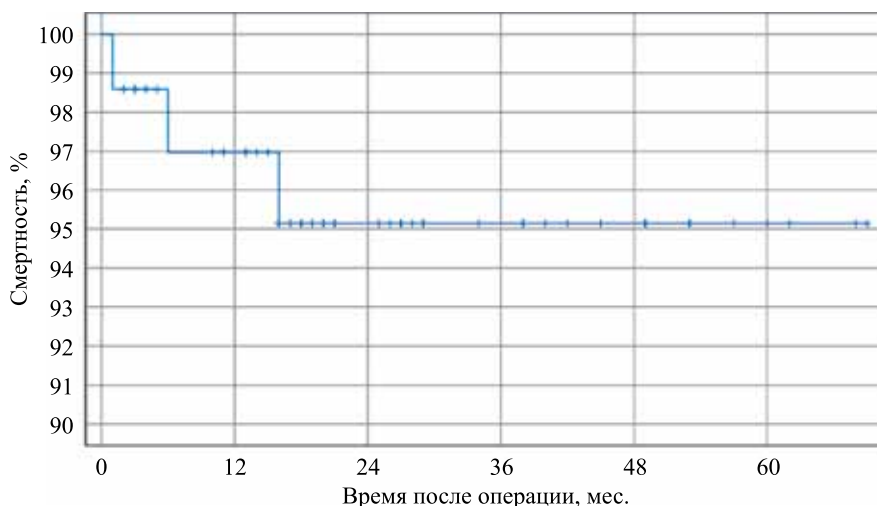


Рис. 9. Выживаемость реципиентов

Fig. 9. Recipient survival

частности, у пациентов с совпадениями по HLA 3 и более 3-летняя выживаемость трансплантата составляет 100%, тогда как в группе с 2 и менее совпадениями по HLA – 85,9%.

Технологический фактор

Трансплантации почек до марта 2014 г. в Красноярском крае не выполнялись. Нами отмечено, что наибольшее количество осложнений в раннем послеоперационном периоде отмечалось у пациентов, которым АТПП выполнялась в 2014–2016 гг. Уменьшение количества осложнений связано с освоением и усовершенствованием методов кондиционирования донора, эксплантации органов и технологии АТПП, накоплением опыта врачебным и сестринским персоналом. В настоящее время АТПП в ККБ из разряда уникальных операций перешла в разряд рутинных.

Количество ранних послеоперационных осложнений после АТПП в 2014–2016 гг. наблюдалось у 20% пациентов, тогда как в 2017–2019 гг. – у 13,04%, а необходимость выполнения в раннем послеоперационном периоде трансплантатэктомии – в 8 и 4,34% соответственно.

Таким образом, первичная функция отмечена у 32 (45,08%) пациентов, отсроченная – у 39 (54,92%). Годовая выживаемость трансплантатов после АТПП составила 87,3%. Трансплантатэктомии выполнены у 9 (12,67%) пациентов. Основными причинами, приведшими к трансплантатэктомии, в нашем наблюдении являются сосудистые тромбозы (4,22%), острое гуморальное (2,81%) и хроническое стероидрезистентное отторжение (1,4%). Не исключается возможность влияния перенесенного острого клеточного отторжения трансплантата на возникновение стриктур и облитерации мочеточника в позднем послеоперационном периоде. У 2 (2,81%) пациентов из 4 (5,63%), у которых фиксировался факт клеточного отторжения, отмечалось развитие стриктуры мочеточника различной протяженности в позднем посттрансплантационном периоде. Самым грозным видом осложнения у группы трансплантированных пациентов является развитие септического состояния, которое в 1 (1,4%) случае из группы исследованных больных привело к летальному исходу. Общая выживаемость пациентов составила 95,77% (68 пациентов).

Своевременное предупреждение и устранение ранних и поздних осложнений трансплантации почки предопределяет дальнейшую функциональность и выживаемость донорского органа. В связи с этим необходимо проведение мониторинга состояния реципиента и функции органа как в условиях стационарного лечения, так и на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в Красноярском крае отмечается высокая востребованность в донорской службе и трансплантации почек. Ежегодно отмечается рост количества эффективных доноров, трансплантаций почек в ККБ, фиксируется меньшее количество осложнений.

Трансплантация почки является наиболее эффективным способом лечения терминальной стадии хронической болезни почек. Согласно нашим данным, 87,33% трансплантаций прошли эффективно. Однако у 32,39% пациентов наблюдались послеоперационные осложнения: иммунологические (9,85%), инфекционные (8,45%), урологические (7,04%), сосудистые (5,63%), хирургические (2,81%), онкологические (2,81%) и другие (4,22%). Подавляющее количество осложнений имели обратимый характер, были скорректированы консервативным или оперативным путем. Тем не менее утрата трансплантата зафиксирована у 12,67% пациентов.

Описанные выше факторы играют значительную роль в успехе трансплантации, а персонализированный подход к реципиентам способствует снижению послеоперационных осложнений, предупреждению нефротоксичности и реакции отторжения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011 Mar; 11 (3): 450–462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20973913.
2. Томили娜 НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017; 19 (4, приложение): 1–95. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society», Part 1. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis].* 2017; 19 (4, supplement): 1–95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4sup-pl-1-95. [In Russ, English abstract].
3. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, Bosdriesz JR, Stel VS, Beltrán P et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J.* 2020 Jun 22; 13 (4): 693–709. doi: 10.1093/ckj/sfaa048. PMID: 32897277; PMCID: PMC7467580.

4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бодур-Ооржак АШ, Есаян АМ, Кучер АГ. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология*. 2006; 10 (1): 7–13. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bodur-Oorzhak AS, Essaian AM, Kucher AG. Epidemiology and social-economical aspects of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2006; 10 (1): 7–13. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-7-13> [In Russ].
5. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 7–32. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 7–32. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-7-32>.
6. Российское трансплантологическое общество. Национальные клинические рекомендации «Посмертное донорство органов». 2016. Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii «Posmertnoe donorstvo organov». 2016.
7. Российское трансплантологическое общество. Национальные клинические рекомендации «Трансплантация почки». 2016. Rossiyskoe transplantologicheskoe obshchestvo. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii «Transplantatsiya pochki». 2016.
8. Готье СВ, Мойсюк ЯГ. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-нот, 2014. Gautier SV, Moysyuk YG. Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: E-noto, 2014.
9. Van Besouw NM, van der Mast BJ, Smak Gregoor PJ, Hesse CJ, IJzermans JN, van Gelder T et al. Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant patients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Nov; 14 (11): 2710–2713. doi: 10.1093/ndt/14.11.2710. PMID: 10534517.
10. Carlo Gerardo B. Ramirez, Jerry McCauley. Contemporary Kidney Transplantation. Basel, Switzerland: Springer International Publishing, 2018.
11. Данович ГМ. Трансплантация почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. Danovich GM. Kidney transplantation. Moscow: GEOTAR-Media, 2014.
12. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sep; 23 (9): 2995–3003. doi: 10.1093/ndt/gfn158. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18408075; PMCID: PMC2727302.
13. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1997 Apr 15; 63 (7): 977–983. doi: 10.1097/00007890-199704150-00013. PMID: 9112351.
14. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb; 37 (1): 37–61. doi: 10.1210/er.2015-1084. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26650437; PMCID: PMC4740345.
15. Katz JP, Greenstein SM, Hakki A, Miller A, Katz SM, Simonian S. Transitional epithelial lesions of the ureter in renal transplant rejection. *Transplantation*. 1988 Apr; 45 (4): 710–714. doi: 10.1097/00007890-198804000-00009. PMID: 3282352.
16. Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, d'Arcangelo GL, Buscaroli A, Rossi C, Zompatori M. Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants. *Transpl Int*. 1999; 12 (5): 334–340. PMID: 10551998.
17. Al-Khafaji A. ICU Care of Abdominal Organ Transplant Patients. Oxford University Press, 2013.
18. Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Сушков АИ, Мойсюк ЛЯ, Малиновская ЮО, Бельских ЛВ. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы. *Трансплантология*. 2016; (2): 16–28. Moysyuk YG, Poptsov VN, Sushkov AI, Moysyuk LY, Malinovskaya YuO, Belskikh LV. Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2016; (2): 16–28. [In Russ, English abstract].

Статья поступила в редакцию 25.02.2021 г.
The article was submitted to the journal on 25.02.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-52-59

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО КАЛЬЦИНОЗА ФИБРОЗНОГО КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*Р.М. Муратов, М.Н. Соркомов, А.С. Сачков, С.И. Бабенко, А.М. Слепцова,
М.И. Терехов*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России; Москва, Российская Федерация

Кальциноз митрального кольца (КМК) – хронический дегенеративный процесс с вовлечением фиброзной части митрального комплекса, характеризующийся отложением кальция, потерей функции клапана. Распространенность КМК составляет 8–10%, но несмотря на ее распространенность, клиническая значимость КМК недооценена. В настоящее время имеются сообщения, что полная декальцинация приводит к улучшению отдаленных результатов у больных с тяжелым КМК. Выполнен анализ непосредственных результатов операций на митральном клапане у больных с тяжелым кальцинозом митрального кольца с декальцинацией. Кальцинированное фиброзное кольцо подверглось во всех случаях полной декальцинации, отложения кальция удалялись единым блоком, в 6 случаях реконструировано ксеноперикардальной заплатой, в 2 случаях выполнено ушивание фиброзного кольца. Два случая госпитальной смертности, причиной у одной больной послужила острая сердечная недостаточность на 8-е сутки, у второй – ТЭЛА на 30-е сутки после операции. Осложнений, связанных с травмированием коронарной артерии, разрывом задней стенки левого желудочка не было. Опыт лечения тяжелого кальциноза митрального клапана с обширной декальцинацией фиброзного кольца и последующей реконструкцией дает удовлетворительный результат.

Ключевые слова: кальциноз основания сердца, лучевая терапия, декальцинация.

IMMEDIATE OUTCOMES OF TREATMENT OF SEVERE MITRAL ANNULAR CALCIFICATION

R.M. Muratov, M.N. Sorcomov, A.S. Sachkov, S.I. Babenko, A.M. Sleptsova, M.I. Terekhov
Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Mitral annular calcification (MAC) is a chronic degenerative process involving the fibrous part of the mitral complex, characterized by calcium deposition and loss of valve function. MAC prevalence is 8–10%, but despite this, the clinical significance of MAC is underestimated. Currently, there are reports that complete decalcification leads to improved long-term outcomes in patients with severe MAC. An analysis of the immediate outcomes of mitral valve surgery in patients with severely calcified mitral annulus with decalcification was performed. The calcified annulus fibrosus underwent complete decalcification in all cases. Calcium deposits were removed in a single block, in 6 cases it was reconstructed with a xeno-pericardial patch; in 2 cases the annulus fibrosus was sutured. There were 2 cases of in-hospital mortality, caused by acute heart failure on day 8 in 1 patient and pulmonary embolism on day 30 after operation in the second patient. There were no complications associated with coronary artery injury and left ventricular posterior wall rupture. Experience in the treatment of severe mitral valve calcification with extensive annulus fibrosus decalcification and subsequent reconstruction is possible and gives satisfactory results.

Keywords: heart base calcification, radiation therapy, decalcification.

Для корреспонденции: Соркомов Максим Нюргустанович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., д. 135.
Тел (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

Corresponding author: Maxim Sorcomov. Address: 135, Rublevskoye sh., Moscow, 121552, Russian Federation.
Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Кальциноз основания сердца является прогрессирующим дегенеративным процессом, характеризующимся кальцинозом фиброзного скелета сердца с вовлечением фиброзного кольца митрального клапана и окружающего миокарда, что в конечном счете может привести к потере функции клапана. Множество исследований демонстрируют высокую распространенность этого заболевания в клинической практике, которая варьирует от 7 до 24%. В серии из 258 аутопсий общая заболеваемость у лиц старше 50 лет достигла 8,5%, более высокая распространенность встречается у женщин старшей возрастной группы, которая к 90 годам достигает 43,5% [1]. Систематические ретроспективные, эхокардиографические исследования демонстрируют тесную взаимосвязь тяжелого кальциноза с возрастом, регургитацией атриовентрикулярных клапанов и стенозом аортального клапана. Mohammad et al. проанализировали 24 380 эхограмм и обнаружили, что тяжелый кальциноз кольца митрального клапана присутствует у 11,7% больных с митральной регургитацией [2]. Совершенствование высокоточных методов диагностики, применяемых в клинической практике, позволило оценить распространенность этого патологического состояния. Исследование Allison et al., проведенное на основании КТ у бессимптомных пациентов, выявило наличие кальциноза митрального клапана у 8% и позволило предположить атеросклеротический характер поражения [3]. Тяжелый кальциноз митрального клапана может служить маркером для структурных изменений сердца с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти [4].

Старение населения, приводящее к неизбежному увеличению факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезнь почек) [5], использование лучевых методов лечения онкологических заболеваний органов грудной клетки – все это значительно увеличит распространенность тяжелого кальциноза митрального клапана в будущем, и как следствие, приведет к комплексному изменению контингента больных, создав дополнительные проблемы лечения данной патологии. Хирургическое лечение больных с клапанной патологией в сочетании с кальцинозом кольца сопряжено с высокой госпитальной летальностью и возникновением послеоперационных осложнений. Для профилактики хирургических осложнений в послеоперационном периоде хирургическое лечение тяжелого кальциноза требует дополнительных сложных процедур. Описанные в середине 90-х гг. методики полной декальцинации и реконструкции кольца митрального клапана не утратили своей актуальности в настоящее время и

являются наиболее предпочтительными методами операции, позволяющими избежать тяжелых послеоперационных хирургических осложнений [6, 7].

Цель исследования: оценить непосредственные результаты хирургического лечения тяжелого кальциноза митрального клапана с полной декальцинацией единым блоком и реконструкцией фиброзного кольца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 8 больных, прооперированных с 2016 года по настоящее время с тяжелым кальцинозом фиброзного кольца митрального клапана. Средний возраст больных составил $64,12 \pm 10,57$ (47–80) года, все больные были женского пола. Все пациенты находились в III–IV функциональном классе сердечной недостаточности. Большинство из них имели различные сопутствующие заболевания, усугубляющие течение основного. Средний логистический показатель оценки риска EuroScore II $9,73 \pm 4,49$ % (варьировал в широком диапазоне от 3,07 до 15,66%), риск 30-дневной смертности по шкале общества торакальных хирургов STS PROM $8,96 \pm 6,93$ % (варьировал от 3,99 до 21,26%). У 2 больных операция носила повторный характер, 1 больная перенесла 2 годами ранее протезирование митрального клапана механическим протезом Sorin 29, пластику трикуспидального клапана по de Vega и операцию «Лабиринт» по поводу пролапса митрального клапана и персистирующей формы фибрилляции предсердий, настоящая госпитализация была по поводу парапротезной фистулы. Вторая больная 13 годами ранее перенесла протезирование митрального клапана механическим протезом Carbomedics 29, пластику трикуспидального клапана по Boyd по поводу ревматического поражения, повторное обращение явилось по поводу аортального стеноза и дисфункции митрального протеза – нарастания паннуса с формированием митрального стеноза.

У 4 больных были нарушения ритма и проводимости: у 2 – постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, у 1 – атриовентрикулярная блокада 3-й степени, по поводу которой был имплантирован постоянный стимулятор, у 1 – приходящая АВ-блокада степени Мобиц I.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Phillips iE 33 (Philips Medical Systems, Andover, MA), помимо визуализации структур сердца вычислялись гемодинамические характеристики клапанов и оценивалась функция желудочков. Для визуализации митрального кольца и оценки протяженности кальциноза фиброзного кольца исследование выполнялось из парастернального доступа по короткой оси. Регургитация на митральном клапане 3–4-й степени выявлена у 4 больных (50%). Митральный стеноз у 6 больных

(75%), среднее значение пикового и среднесистолического градиентов на митральном клапане составило $19,33 \pm 8,09$ и $9,8 \pm 7,19$ мм рт. ст. Стеноз аортального клапана у 4 (50%) больных, среднее значение пикового и среднесистолического градиентов составило $103,25 \pm 12,57$ и $74,75 \pm 15,73$ мм рт. ст., и комбинация с недостаточностью аортального клапана у 2 (25%) больных. Относительная трикуспидальная недостаточность, требующая хирургической коррекции, выявлена у 1 больной (12,5%). Функциональное состояние миокарда левого желудочка было удовлетворительным, среднее значение фракции выброса левого желудочка составило $67 \pm 10,7\%$. Изменения геометрии левого желудочка в виде эксцентрической гипертрофии наблюдались у 3 больных, отношение КДО/ППТ $70,3 \pm 33,4$ мл/м² (от 79 до 137,5 мл/м²). Среднее значение давления в легочной артерии путем измерения скорости трикуспидальной регургитации в режиме постоянно-волновой доплерографии составило $55,25 \pm 13,9$ мм рт. ст.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография. Кальциноз был определен как частица с плотностью ≥ 200 единиц Хаунсфилда (HU). На основании полученных срезов были вычислены: уровень кальция (3259,5–7383,18), объем кальция в фиброзном кольце (1005,1–2222,82 мм³), вес (2725,6–6014 мгр), протяженность кальциноза, выражаемая в градусной мере дуги (62 и –331 градусов). Количественные показатели кальция определены в соответствии с методом, описанным Agatston et al. [8].

Всем больным выполнена коронарография. Правый тип кровоснабжения миокарда наблюдался у 6 больных, левый тип кровоснабжения миокарда – у 1 больной и сбалансированный тип кровоснабжения миокарда – у 1 больной. Поражения коронарных артерий выявлены у одного человека (ПКА п/з 85%, ЗМЖВ ПКА 80%, ОВ 75%). Дополнительные клинические характеристики больных представлены в таблице и на рис. 1.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Доступ во всех случаях осуществлялся через срединную стернотомию с подключением искусственного кровообращения путем канюлирования полых вен и восходящей аорты с гипотермией 28 °С. Кардиоплегия при изолированной митральной коррекции осуществлялась антеградно в корень аорты, при вмешательствах на аортальном клапане проводилась селективно в устья коронарных артерий. Доступ к митральному клапану осуществлялся через вертикальный двухпредсердный доступ. Полная декальцинация выполняется путем вскрытия фиброзной ткани над кальцинозом, кальций удаляется единым блоком на протяжении острым путем, между 2 фиброзными треугольниками. После декальцинации, как правило, образовывался дефект, полностью разобщающий миокард левого предсердия от желудочка. В 2 случаях выполнялась пластика фиброзного кольца путем ушивания образовавшегося дефекта, в одном случае матрачно-обвивным швом монофиламентной нитью 4-0, и в другом случае наложением 6 вертикальных швов по типу «восьмерки» плетеной нитью 2-0. В 6 случаях закрытие дефекта фиброзного кольца митрального клапана выполнялось путем закрытия дефекта атриовентрикулярного соединения ксеноперикардальной заплатой (производство НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева) различных размеров. Ксеноперикард имплантировался в 5 случаях непрерывным монофиламентным проленовым швом 4-0 в один ряд. В 1 случае нижний край заплаты фиксировался к миокарду левого желудочка 12 П-образными швами на прокладках из тефлона (данный маневр был выполнен из-за большого размера дефекта и заплаты $8 \times 1,5$ см, для более надежной фиксации последней). Верхний ряд лоскута фиксировался к краю дефекта стенки левого предсердия.

Таблица

Клиническая характеристика больных (n = 8)

Clinical characteristics of patients (n = 8)

Площадь поверхности тела (м ²)	$1,80 \pm 0,18$ (1,57–2,16)
Диабет (n)	3
Клиренс креатинина CKD-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	72,25 (50–109)
ХБП III стадии	3
Хроническая обструктивная болезнь легких (n)	3
Гипотиреоз (n)	2
Артериальная гипертензия	6
ОНМК	2
Этиология дегенеративная / эндокардит* / постлучевая / ревматизм	3/1/2/2

Примечание. * – эндокардит носил вторичный характер на фоне дегенеративного изменения митрального клапана.

Note. * – endocarditis was secondary to degenerative changes in the mitral valve.

Во всех случаях отсеченная задняя створка митрального клапана была захвачена в протезный шов, у больной с инфекционным эндокардитом сохранена передняя створка в области комиссур. Имплантация протеза осуществлялась П-образными швами с прокладками, таким образом, что в проекции нативного фиброзного кольца швы накладывались интраанну-

лярно, а в области реконструкции фиброзного кольца швы накладывались супрааннулярно за центральную часть ксеноперикардальной заплаты (рис. 2).

Дополнительные хирургические процедуры выполнены в объеме протезирования аортального клапана у 4 (50%) (механическими $n = 4$), субкомиссуральной шовной аннулопластики аортального кла-

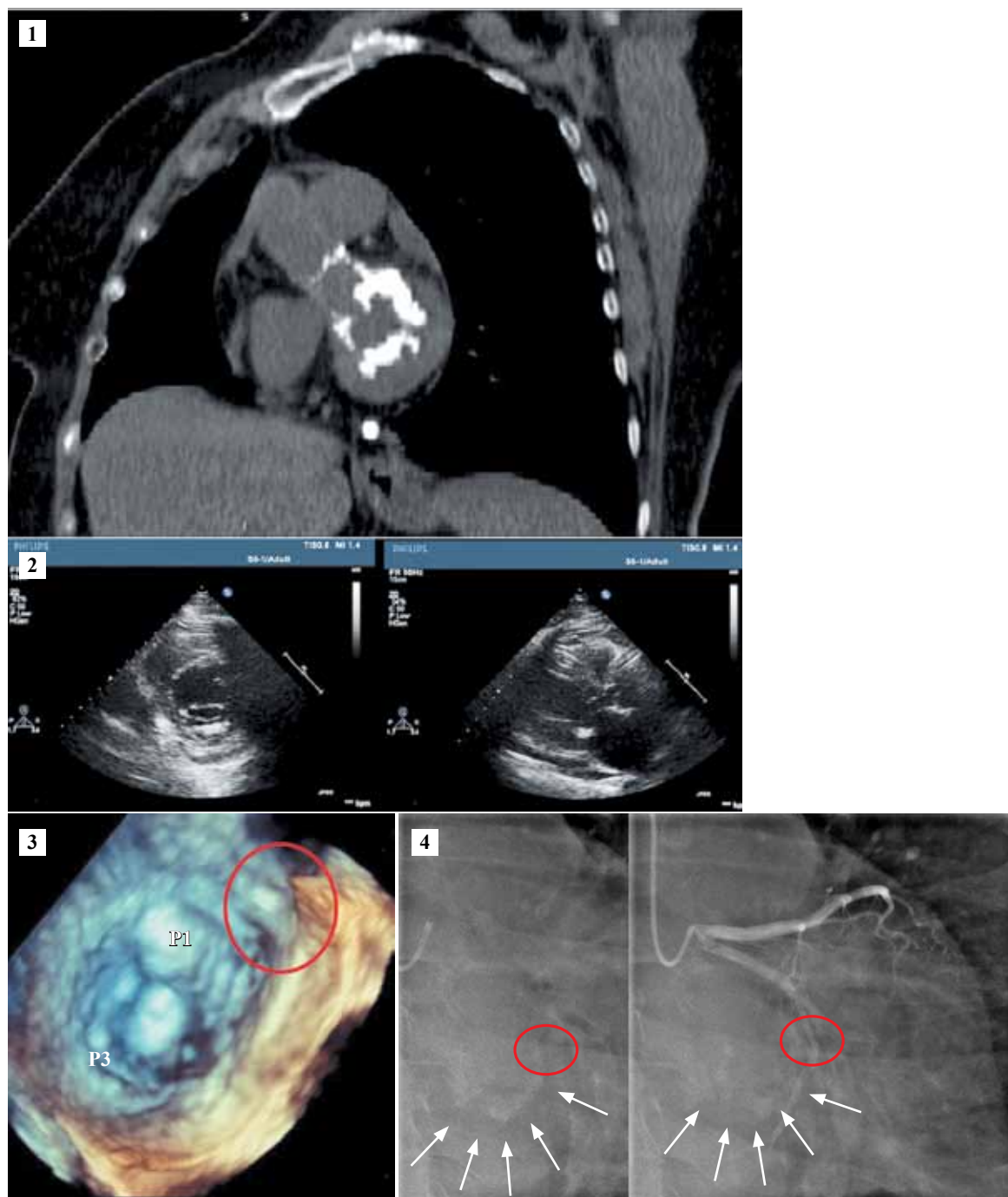


Рис. 1. Методы обследования пациентов: 1 – МСКТ грудной клетки; 2 – эхокардиография, продольное и поперечное сечение, парастеральный доступ; 3 – 3D-реконструкция митрального клапана; 4 – коронарография (стрелками показан кальциноз кольца митрального клапана, круг – возможное место поражения коронарной артерии)

Fig. 1. Patient examination methods: 1 – Chest MSCT; 2 – echocardiography, longitudinal and cross-sectional parasternal access; 3 – 3D reconstruction of the mitral valve; 4 – coronary angiography (arrows show mitral annulus calcification, the circle indicates the possible location of coronary artery lesion)

пана с ушиванием ушка левого предсердия изнутри 1 больной, пластики, миоктомия по Морроу -1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время искусственного кровообращения составило $258 \pm 58,89$ минуты, среднее время пережатия аорты – $152,25 \pm 41,58$ минуты. Среднее время реперфузии составило $105,7 \pm 37$ минуты.

В позицию митрального клапана имплантированы механические протезы различных размеров: Карбоникс МДМ 26 – 1 случай, 28-го размера – 4, Medtronic 27 – 1, 31 – 1, биологический протез БиОЛАБ 31 – 1.

В непосредственном периоде умерло 2 пациента (25%). Один случай был связан с развитием острой сердечной недостаточности с последующим присоединением полиорганной недостаточности. Второй случай госпитальной летальности был связан с ТЭЛА на 31-е сутки после операции, у больной с ожирением (ИМТ $43,28 \text{ кг/м}^2$), которая перенесла пролонгированную вентиляцию (619 часов механической вентиляции) по поводу острого нарушения мозгового кровообращения после перевода в общую палату.

Среднее время пребывания в отделении реанимации составило $128 \pm 204,81$ часа (от 19 до 619 часов). В раннем послеоперационном периоде отмечено 3 случая пролонгированной вентиляции легких (больше 72 часов), связанных в одном случае с раз-

витием острой сердечной недостаточности, в одном случае возникло нарушение мозгового кровообращения, у одного больного – развитие неврологического дефицита.

Случаев травмирования коронарной артерии, кровотечения и разрыва задней стенки левого желудочка не наблюдалось. Также в структуре нелетальных осложнений наиболее часто отмечался гидроторакс – у 4 больных, один случай АВ-блокады 3-й степени, по поводу которого имплантирован постоянный водитель ритма, один случай перикардита с развитием тампонады сердца.

Среднее время нахождения в стационаре составило $18,8 \pm 12,6$ дня (от 7 до 42 дней). К моменту выписки функциональное состояние больных значительно улучшилось (I–II ФК). Среднедиастолический градиент на митральном клапане составил $5,6 \pm 1,4$ мм рт. ст., пикового $10,5 \pm 3,4$ мм рт. ст. Индексированный конечный диастолический объем левого желудочка $62,7 \pm 20,6 \text{ мл/м}^2$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент стратегию хирургического лечения пороков митрального клапана, осложненных тяжелым кальцинозом митрального кольца, можно разделить на несколько видов. Менее агрессивный подход к кальцинированному фиброзному кольцу подразумевает интрапредсердную фиксацию протез-

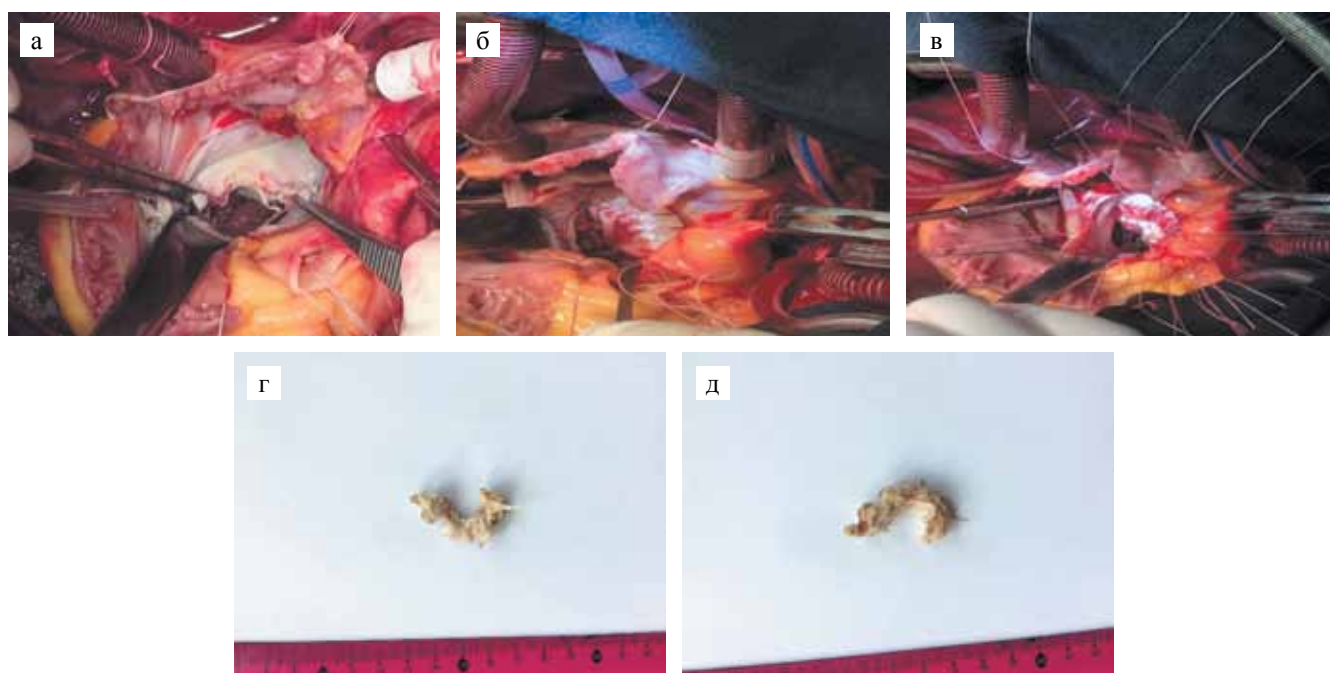


Рис. 2. Этапы операции: а – экспозиция митрального клапана, кальциноз основания в проекции задней митральной створки; б – пластика перикардиальной заплатой после полной декальцинации; в – П-образные протезные швы на прокладках; г, д – иссеченный кальций фиброзного кольца с желудочковой и предсердной поверхностей

Fig. 2. Operation stages: a – mitral valve exposure, base calcification in the posterior mitral leaflet projection; б – pericardial patch plasty after complete decalcification; в – U-shaped prosthetic sutures on spacers; г, д – excised annulus fibrosus calcium from ventricular and atrial surfaces

за за миокард предсердия. Nataf et al. использовали данную методику у 21 больного, однако результаты оказались неудовлетворительными: 1 случай госпитальной летальности из-за разрыва стенки предсердия у больного с почечной недостаточностью на гормональной терапии и 4 случая возникновения парапротезных фистул [9].

С.Т. Hussain et al. предложили ограниченную декальцинацию фиброзного кольца митрального клапана с созданием мягкой «подушки» из 1,5 см ПТФЭ-заплаты между фиброзным кольцом задней полуокружности (от фиброзных треугольников) и манжетой протеза, фиксацией дополнительной линией швов к миокарду предсердия (n = 20). Данная методика «щадящей» декальцинации обеспечивает имплантацию протеза с низким риском разрыва желудочка. Один случай госпитальной летальности был связан с исходной тяжестью больного. Авторы отмечают отсутствие парапротезных утечек и повторных вмешательств. Единственным серьезным ограничением данной методики является ее использование у больных с широким кольцом, так как она приводит к значительному уменьшению размеров фиброзного кольца [10].

Еще одним методом хирургического лечения патологии, избегающим прямых манипуляций с кальцинированным фиброзным кольцом, является создание обходного анастомоза между предсердием и верхушкой левого желудочка клапан-содержащим кондуитом. Данная концепция не нова, ее переняли из арсенала лечения атрезии митрального клапана [11]. Методика может быть использована в качестве самостоятельной опции, ограничением, препятствующим широкому применению данной техники, является значительная регургитация на митральном клапане. Создание обходного анастомоза может быть безопаснее, чем стандартное протезирование митрального клапана у тяжелых больных с сопутствующими поражениями других клапанов и структур сердца, однако из-за небольшого числа наблюдений и отсутствия долгосрочных результатов необходимо тщательное изучение [12].

В течение чуть более четверти века с момента описания решения данной проблемы было предложено по крайней мере 3 различных метода, направленных на полную декальцинацию с последующим восстановлением целостности фиброзного кольца митрального клапана. Наиболее широкое применение в клинической практике реконструкции фиброзного кольца после полной декальцинации получили методы, описанные Carpentier и David. Оба метода направлены на восстановление целостности задней полусферы фиброзного кольца после полной декальцинации, в первом случае реконструкция проводится путем ушивания краев дефекта, во втором случае используется перикардальная заплатка. Оба метода

зарекомендовали себя удовлетворительно и показывают сопоставимые результаты. В зависимости от глубины отложения кальция этот маневр может привести к травмированию огибающей артерии в области латеральной комиссуры и АВ-узла в проекции медиальной комиссуры. Немаловажен факт разрыва левого желудочка I типа. В исследовании С.К. Ng и его коллег продемонстрирован опыт хирургического лечения тяжелого кальциноза кольца у 21 больного с применением обоих методов при изолированной хирургии митрального клапана, свобода от реоперации к 5-му году наблюдения составила 94,5% со 100% выживаемостью [13]. Напротив, Т. Uchimugi и коллеги из Токийского университета сообщили о 6,6% госпитальной летальности у 61 больного, в том числе от разрыва от псевдоаневризмы у 93-летней больной на 80-й день после операции. Стоит отметить пожилой возраст больных, средний возраст которых составил 70 лет, почти половина больных помимо вмешательства на митральном клапане перенесла аортальное протезирование. В структуре кардиальной летальности в средне-отдаленные сроки преобладала внезапная сердечная смерть в 6 из 12 случаев. Один больной перенес повторную операцию на 6-м году после операции в связи с парапротезной фистулой.

Множество сопутствующих заболеваний, уменьшающих функциональный резерв, необходимый для восстановления организма после операции, относят данную патологию к системным заболеваниям, что ожидаемо может повысить риск послеоперационной летальности и осложнений. В недавнем ретроспективном, многоцентровом исследовании были выявлены несколько ключевых моментов. Во-первых, больные, перенесшие операцию с кальцинозом кольца митрального клапана, имели высокую степень летальности (5,8%), также был высокий уровень послеоперационных осложнений в виде повторной реоперации по поводу кровотечения, острого повреждения почек, требующего диализа, длительного нахождения на искусственной вентиляции. Выявлена зависимость между госпитальной летальностью и количеством выполняемых операций. В клиниках, где выполняется менее 50 операций в год, был более высокий уровень госпитальной летальности [14]. Авторы связывают полученные результаты с высокой степенью исходной тяжести и сложностью операции. Больные с кальцинозом значительно старше, имели высокий уровень сахарного диабета, гипертонии. Кроме того, исследование подтвердило взаимосвязь кальциноза митрального кольца с предшествующей лучевой терапией. В ретроспективном исследовании выживших больных, которым проводилась лучевая терапия и комбинированная химиотерапия по поводу онкологического заболевания в детском возрасте, показана высокая кумулятивная частота сердечно-со-

судистых осложнений, в том числе и патологического отложения кальция в фиброзных кольцах [15].

Оперативная смертность в предыдущих исследованиях колеблется от 6 до 20% [16–19], однако большинство этих исследований одноцентровые и выполнены на малых группах больных. Из-за отсутствия единой классификации и стратегии в отношении оперативной тактики прямое сравнение результатов является недостоверным. В исследованиях с высокой хирургической летальностью участвовали больные с сопутствующими хирургическими процедурами на других клапанах и коронарных артериях. Еще одним значимым фактором риска, влияющим на раннюю летальность и выживаемость, является протезирование митрального клапана. В недавнем исследовании сравнивались результаты хирургического лечения (протезирование против восстановления) у восьмидесятилетних больных, которое выявило, что митральное протезирование является независимым предиктором 90-дневной смертности (31,6% против 18,9%; $p = 0,01$) и связано с уменьшением выживаемости в сроки 1, 3, 5 лет ($71 \pm 3\%$, $61 \pm 4\%$ и $59 \pm 4\%$ по сравнению с результатами протезирования с $56 \pm 5\%$, $50 \pm 6\%$, и $45 \pm 6\%$) [20].

Группа авторов из клиники Мэйо (Рочестер, Миннесота), систематизировала кальциноз митрального клапана для определения стратегии лечения. Авторы выделили 3 степени поражения фиброзного кольца. Легкая степень соответствует локальным участкам отложения кальция или дугой окружности ограниченным 180 градусами. Такие кальцинозы в нашей практике достаточно часто встречались в том числе и у больных, перенесших лучевую терапию, как правило, для имплантации протеза использовались тривиальные методы. Средняя степень кальциноза определяется как плотный, непрерывный кальциноз, занимающий 3/4 от окружности. И наиболее тяжелая степень кальциноза занимает практически все фиброзное кольцо с переходом на стенку левого желудочка и подклапанные структуры, данная категория больных относится к категории неоперабельных больных [21].

За прошедшие десятилетия эндоваскулярные методы лечения получили огромное развитие, в настоящее время появилось третье поколение транскатетерных протезов, позволяющих успешно использовать их в клинической практике. Если в аортальной позиции данные устройства плотно закрепились как хирургическая опция и результаты близки к традиционному методу лечения, то в митральной позиции результаты остаются неудовлетворительными. К 2019 году имплантировано чуть более 300 различных трансклапанных устройств в митральную позицию, 30-дневная летальность составила 13,6%, однако в данное исследование не были включены пациенты с тяжелым кальцинозом фиброзного коль-

ца [22]. Напротив, опыт лечения больных с тяжелым кальцинозом на серии из 116 больных был сопряжен с высокой летальностью, 30-дневная летальность достигла 25%, к 1-му году выживаемость составила 46,3% [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на исходную тяжесть пациентов, методика полной декальцинации с последующим восстановлением целостности фиброзного кольца является относительно безопасным и технически воспроизводимым методом. Оба варианта реконструкции показали удовлетворительный результат, без возникновения разрыва задней стенки левого желудочка, фатальных кровотечений, травмирования коронарных артерий. Необходимо дальнейшее накопление материала с оценкой в долгосрочной перспективе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pomerance XA. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. *J Clin Path.* 1970; 23: 354–361. doi.org/10.1136/jcp.23.4.354.
2. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral Annulus Calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007; 5: 14. Published online 2007 Mar 14. doi: 10.1186/1476-7120-5-14.
3. Allison MA, Cheung P, Criqui MH et al. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation.* 2006; 113: 861–866. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552844.
4. Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Kathiresan S, Fox CS, O'Donnell CJ. Cardiovascular Event Prediction and Risk Reclassification by Coronary, Aortic, and Valvular Calcification in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (2): e003144. Published 2016 Feb 22. doi: 10.1161/JAHA.115.003144.
5. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66 (17): 1934–1941. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.872.
6. Carpentier AF, Pellerin M, Fuzellier JF et al. Extensive calcification of the mitral valve anulus: pathology and surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 718–729. doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70332-X.
7. David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Reconstruction of the mitral anulus. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110: 1323–1332. doi: https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70055-2.
8. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am*

- Coll Cardiol.* 1990; 15 (4): 827–832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
9. Nataf P, Pavie A, Jault F, Bors V, Cabrol C, Gandjbakhch I. Intraatrial insertion of a mitral prosthesis in a destroyed or calcified mitral annulus. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58: 163–167. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91092-8](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)91092-8).
10. Hussain ST, Idrees J, Brozzi NA, Blackstone EH, Petersson GB. Use of annulus washer after debridement: a new mitral valve replacement technique for patients with severe mitral annular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: 1672–1674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.049>.
11. Lansing AM, Elbl F, Solinger RE, Rees AH. Left atrial-left ventricular bypass for congenital mitral stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1983; 35: 667–669. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)61081-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61081-8).
12. Meghji Z, Nguyen A, Geske JB, Schaff HV. Myectomy and Left Atrial-to-Left Ventricular Conduit for Severe Calcific Mitral Stenosis and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jul; 106 (1): e21–e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.060>.
13. Ng CK, Punzengruber C, Pachinger O, Nesser J, Auer H, Franke H et al. Valve repair in mitral regurgitation complicated by severe annulus calcification. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 53–58. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01347-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01347-3).
14. Kaneko T, Hirji S, Percy E, Aranki S, McGurk S, Body S et al. Characterizing Risks Associated With Mitral Annular Calcification in Mitral Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2019; 108, 1761–1767. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.080>.
15. Mulrooney DA, Kawashima TF, Mitby PF et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009; 339: b4606.
16. Uchimuro T, Fukui T, Shimizu A, Takanashi S. Mitral valve surgery in patients with severe mitral annular calcification. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 889–895.
17. Feindel CM, Tufail Z, David TE, Ivanov J, Armstrong S. Mitral valve surgery in patients with extensive calcification of the mitral annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126 (3): 777–782. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00081-3.
18. David TE, Feindel CM, Armstrong S, Sun Z. Reconstruction of the mitral anulus. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110 (5): 1323–1332. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70055-2.
19. Mihaljevic T, Koprivanac M, Kelava M, Smedira NG, Lytle BW, Blackstone EH. Mitral valve replacement in patients with severely calcified mitral valve annulus: surgical technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2013; 146 (1): 233–235.
20. Chikwe J, Goldstone AB, Passage J et al. A propensity score-adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur Heart J.* 2011; 32 (5): 618–626. doi: 10.1093/eurheartj/ehq331.
21. Eleid MF, Foley TA, Said SM, Pislaru SV, Rihal CS. Severe Mitral Annular Calcification. Multimodality Imaging for Therapeutic Strategies and Interventions. *JACC Cardiovascular imaging.* 2016; 9 (11): 1318–1337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.001>.
22. Del Val D, Ferreira-Neto AN, Wintzer-Wehekind J, Dagenais F, Paradis JM, Bernier M et al. Early Experience With Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3; 8 (17): e013332. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013332>.
23. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S et al. 1-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (17): 1841–1853. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.054>.

Статья поступила в редакцию 12.04.2021 г.

The article was submitted to the journal on 12.04.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-60-66

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПЛАЗМООБМЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА У РЕБЕНКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

И.А. Милосердов^{1, 2}, В.С. Богданов¹, П.М. Гаджиева¹, Д.А. Сайдулаев¹, А.А. Карташев¹, Е.Г. Куликова¹, И.Е. Пашкова¹

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

Актуальность. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) трансплантата у реципиентов почки – редкое и сложно диагностируемое осложнение после трансплантации почки, которое может привести к потере трансплантата и гибели реципиента, требующее разработки единого протокола лечения данного заболевания. **Материалы и методы.** Пациенту Ч. 15 лет с диагнозом «хроническая болезнь почек 5-й стадии в исходе стероидрезистентного нефротического синдрома с гематурией» выполнена трансплантация почки от прижизненного родственного донора. На третьи сутки после операции по данным лабораторных и инструментальных методов исследования выявлена дисфункция трансплантата почки. На основании проведенных обследований пациента установлена причина дисфункции трансплантата – идиопатический нефротический синдром в рамках ФСГС. **Результаты.** Для лечения рецидива ФСГС пациенту была проведена конверсия иммуносупрессивной терапии с такролимуса на циклоспорин А, выполнено два введения ритуксимаба по 500 мг. С целью удаления антител к подоцитам проведено 10 сеансов терапевтического плазмообмена (Plasauto Sigma). На фоне проводимой терапии отмечено восстановление диуреза, снижение уровня креатинина и мочевины. Через 6 месяцев после пересадки почки функция трансплантата восстановлена полностью. **Заключение.** Отсутствие рецидива ФСГС в течение полугода при проведении одного курса терапевтического плазмообмена с последующей его отменой после восстановления функции трансплантата позволяет рекомендовать разработанную методику для лечения ФСГС после трансплантации почки у детей.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), трансплантация почки, терапевтический плазмообмен, педиатрия, нефрология, иммуносупрессия.

A CLINICAL CASE OF USING THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE FOR THE TREATMENT OF RECURRENT FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN A CHILD AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

I.A. Miloserdov^{1, 2}, V.S. Bogdanov¹, P.M. Gadzhieva¹, D.A. Saydulaev¹, A.A. Kartashev¹, E.G. Kulikova¹, I.E. Pashkova¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Background. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) of the graft in kidney recipients is a rare and difficult-to-diagnose post-kidney transplant complication, which can lead to graft loss and death of the recipient. A unified

Для корреспонденции: Богданов Василий Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (916) 358-16-80. E-mail: dr.artline@gmail.com

Corresponding author: Vasily Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (916) 358-16-80. E-mail: dr.artline@gmail.com

protocol is required for the treatment of this disease. **Materials and methods.** A 15-year-old female patient C. diagnosed with stage 5 chronic kidney disease as a result of steroid-resistant nephrotic syndrome with hematuria underwent a living related-donor kidney transplantation. On the third day after the operation, laboratory and imaging data showed kidney graft dysfunction. Patient examinations established the cause of the graft dysfunction – idiopathic nephrotic syndrome in FSGS. **Results.** For the treatment of recurrent FSGS, the patient had her immunosuppressive therapy converted from tacrolimus to cyclosporin A, and received two 500 mg rituximab injections. Ten sessions of therapeutic plasma exchange (Plasauto Sigma) were performed to remove antibodies to podocytes. During the therapy, diuresis was restored, creatinine and urea levels decreased. Six months after the kidney transplant, graft function was fully restored. **Conclusion.** The absence of recurrent FSGS within six months during a single course of therapeutic plasma exchange with its subsequent cancellation after restoration of graft function allows to recommend the developed method for the treatment of FSGS in pediatric patients after kidney transplantation.

Keywords: focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), kidney transplantation, therapeutic plasma exchange, pediatrics, nephrology, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) является одним из самых распространенных морфологических вариантов хронического гломерулонефрита [1], однако у реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) встречается крайне редко. Клинические проявления, диагностика, методы лечения и отдаленный прогноз недостаточно освещены в мировой литературе и требуют дальнейшего изучения.

Идиопатический, или первичный, ФСГС характеризуется типичным склерозом в сегменте почечного клубочка наряду с расплавлением малых ножек подоцитов. Кроме наследственных генетических аномалий другие факторы также могут вызывать повреждение подоцитов и быть причиной развития первичного ФСГС [2].

Идиопатический ФСГС рецидивирует у 20–50% реципиентов (до 80%, если рецидив возник в предыдущем почечном трансплантате). Склероз может быть неочевиден в начале рецидива, а световая микроскопия может показать обычную клубочковую архитектуру. Рецидив подозревают, когда у пациента с подтвержденным первичным ФСГС в собственной почке или предыдущем почечном трансплантате развивается протеинурия и (или) растет уровень креатинина сыворотки крови, как правило, вскоре после трансплантации.

Вторичный ФСГС, как правило, не рецидивирует. Причинами возникновения вторичного ФСГС являются генетические мутации, вирусы (ВИЧ, парвовирус В19, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр и др.), лекарственные препараты и наркотические средства (интерферон-α, адриамицин, доксорубин и др.), структурно-функциональные изменения клубочков (дисплазия почечной ткани, артериальная гипертензия и др.), злокачественные новообразования, а также некоторые неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях [3].

Клиническими проявлениями ФСГС являются:

- нефротический синдром (70% пациентов), персистирующая протеинурия без нефротического синдрома (30%);
- смешанный нефротический синдром в сочетании с микрогематурией;
- артериальная гипертензия (50%);
- острая почечная недостаточность (25–50%);
- стероидрезистентное течение (80%) [4, 5].

В статье описаны течение послеоперационного периода у ребенка, перенесшего трансплантацию почки, с развившимся рецидивом ФСГС, и метод лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исходные данные реципиента и донора

Впервые клинические проявления почечной недостаточности (смешанный нефротический синдром с артериальной гипертензией и макрогематурией) у пациента возникли в возрасте трех лет. Длительно получал терапию преднизолоном, без значимого клиничко-лабораторного ответа, был констатирован стероид-резистентный клинический фенотип хронического гломерулонефрита.

В июне 2009 года выполнена нефробиопсия, результат биопсии малоинформативен, ФСГС не был исключен. С ноября 2011 года начата терапия циклоспорином А с временным снижением уровня протеинурии, выполнялись повторные серии пульс-терапии метилпреднизолоном. С июня 2014 года назначены препараты микофеноловой кислоты. Полной клиничко-лабораторной ремиссии достичь не удалось.

Постепенно прогрессировала почечная недостаточность. Последний рецидив в июне 2016 г. – полный смешанный нефротический синдром (анасарка +8 кг), артериальная гипертензия до 160/120 мм рт. ст.

С июля 2016 г. по экстренным показаниям начата заместительная почечная терапия в виде продленной вено-венозной гемодиафильтрации с дальней-

шим переводом пациента на интермиттирующий гемодиализ, имплантирован катетер Тенкхоффа, но спустя две недели пациент переведен на перитонеальный диализ с режимом 4 обмена/сут без особенностей. Ультрафильтрация была нестабильной и составляла 100–1400 мл. С ноября 2017 года пациент переведен на аппаратный перитонеальный диализ (Baxter).

В мае 2018 года в связи с прогрессированием вторичного гиперпаратиреоза выполнена субтотальная паратиреоидэктомия. В декабре 2018-го, мае 2019-го и ноябре 2019 г. наблюдались эпизоды диализного перитонита и анурия в течение двух лет.

Донор – женщина (мать реципиента), 39 лет, совместимая по группе крови (0(I) Rh+). Отмечена избыточная масса тела (ИМТ 29,4 кг/м²). Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI 91 мл/мин. Прошла полное обследование в качестве потенциального донора почки – медицинских противопоказаний к донорству не выявлено.

Трансплантация и ранний послеоперационный период

В августе 2020 года пациенту 15 лет (группа крови 0(I) Rh+, исходный рост 148 см, вес 36,1 кг) была выполнена родственная трансплантация левой почки в правую подвздошную область со стентированием мочеточника трансплантата, функция трансплантата немедленная. В качестве индукционной терапии внутривенно применялись метилпреднизолон 400 мг, базиликсимаб 20 мг. Начальная поддерживающая иммуносупрессивная терапия: метилпреднизолон 16 мг/сут, такролимус 6 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут.

Непосредственно после трансплантации в течение первых двух дней функция ПАТ была удовлетворительной: диурез адекватен водной нагрузке, сывороточный креатинин – 131 мкмоль/л, мочевины – 11,6 ммоль/л. По результатам УЗИ объем ПАТ – 102 см³, индексы сосудистого сопротивления на основной, сегментарных и дуговых артериях ПАТ в пределах 0,6–0,7.

На третьи сутки после операции отмечен рост креатинина до 142 мкмоль/л и мочевины до 13,6 ммоль/л в сыворотке крови, снижение темпа диуреза. Проведение биопсии невозможно в связи с выраженной гипокоагуляцией на фоне терапии антикоагулянтами в рамках послеоперационного гепаринового протокола. С целью профилактики острого клеточного отторжения проведен курс пульс-терапии (метилпреднизолон 500 мг внутривенно) в течение трех дней, иммуноглобулин антилимфоцитарного 500 мг в течение двух дней. Эффекта от проводимой терапии достигнуто не было.

Постановка диагноза и лечение рецидива ФСГС

На седьмые сутки после трансплантации почки суточный диурез снизился до 500 мл, появилась артериальная гипертензия с подъемами АД до 160/90 мм рт. ст. По данным лабораторных анализов: сывороточный креатинин – 294 мкмоль/л, мочевины – 20,1 ммоль/л, общий белок – 52,7 г/л, альбумин – 32,5 г/л, белок в моче – 19,2 г/л. По результатам УЗИ объем ПАТ увеличился до 170 см³, индексы сосудистого сопротивления в пределах 0,8–0,85. Принимая во внимание данные проведенного обследования, нельзя исключить рецидив основного заболевания. По данным пункционной биопсии ПАТ был выявлен острый канальцевый некроз умеренной степени, нарушения микроциркуляции, характерные для токсичности ингибиторов кальцийневрина, AMR 0. Результаты иммунологического обследования на гломерулонефрит при системных васкулитах, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром отрицательны.

На основании анамнеза (острый гломерулонефрит в возрасте 3,5 года с клиническим фенотипом – стероид-резистентного нефротического синдрома с артериальной гипертензией и эритроцитурией), клинических признаков (отечный синдром, артериальная гипертензия), результатов лабораторных (рост уровня креатинина и мочевины, снижение уровня альбумина и общего белка, массивная протеинурия) и инструментальных (ухудшение внутривисцерального кровотока и увеличение трансплантата в размерах) методов исследования был поставлен диагноз «дисфункция ПАТ, рецидив ФСГС».

В связи с нарастающей гипергидратацией и ростом сывороточного креатинина и мочевины начаты сеансы гемодиализа, на девятые сутки после трансплантации отменена терапия антилимфоцитарным иммуноглобулином, начаты сеансы терапевтического плазмообмена, введение человеческого иммуноглобулина в дни между процедурами плазмообмена.

На 18-е сутки после трансплантации произведена конверсия иммуносупрессивной терапии – отменен такролимус, начат прием циклоспорина А в дозировке 5 мг/кг/сут, затем введен ритуксимаб 500 мг, начата таблетированная кортикостероидная терапия преднизолоном 60 мг/сут, через два дня – пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг ежедневно в течение 5 дней.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде постепенного восстановления диуреза (до 150 мл к 09.09), снижения показателей азотемии в междиализный день (сывороточный креатинин снизился с 718 до 607 мкмоль/л, мочевины

с 32,8 до 27,2 ммоль/л), улучшения общего самочувствия.

На 22-е сутки после трансплантации выполнена повторная пункционная биопсия трансплантата (в связи с нарастанием объема почечного трансплантата и нарастанием индексов сопротивления по данным УЗИ). Данных о клеточном и антителоопосредованном отторжении не получено. Выполнена электронная микроскопия биоптата – картина в наибольшей степени соответствует нефропатии минимальных изменений в виде болезни малых отростков подоцитов, нельзя исключить фокально-сегментарный гломерулосклероз/гиалиноз (в материале не обнаружен).

На 27-е сутки отмечено восстановление диуреза (более 1 литра в сутки). На 28-е сутки после трансплантации выполнен завершающий сеанс гемодиализа (всего проведено 7 сеансов), после которого

в течение двух дней отмечен рост сыровоточного креатинина и мочевины, затем произошло снижение показателей. Средний объем обработанной плазмы за одну процедуру составил 0,98 (от 0,88 до 1,11) объема циркулирующей плазмы. В качестве замещающей жидкости была использована свежезамороженная плазма идентичной группы крови.

Параметры процедур терапевтического плазмообмена, проведенного пациенту, представлены в таблице.

Кроме того, снизился уровень протеинурии в разовой порции мочи до 1,8 г/л. Динамика лабораторных показателей изображена на рис. 1.

На 31-е сутки после трансплантации почки реципиенту завершён курс терапевтического плазмообмена. С целью индукции ремиссии выполнено повторное введение 500 мг ритуксимаба.

Таблица

Параметры процедуры терапевтического плазмообмена
Therapeutic plasma exchange parameters

№ процедуры	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сутки после трансплантации почки, дни	9	11	15	17	18	22	25	29	31	33
Вес пациента, кг	35	39	40	40	40	39,2	39,6	40	39,7	39,8
Объем ОЦК, мл	2450	2730	2800	2800	2800	2744	2772	2800	2779	2786
Объем ОЦП, мл	1788	2102	2066	2066	2066	2058	2079	2100	2084	2089,5
Объем СЗП для замещения, мл	1380	1710	1800	1770	1770	1700	1920	1920	2050	2020
Объем NaCl 0,9% для замещения, мл	200	50	0	0	0	100	0	0	0	0
Объем альбумина 10% для замещения, мл	200	200	200	200	200	200	200	200	0	200
Объем обработанной плазмы, л	1,57	1,85	2	1,97	2	2	2,02	2,11	2,31	2,22
Объем обработанной плазмы, ОЦП	0,88	0,88	0,97	0,95	0,97	0,97	0,97	1,00	1,11	1,06
Максимальная скорость насоса, мл/мин	65	65	55	65	65	70	65	70	70	70
Гепарин за время процедуры, Ед	1750	1750	2250	2000	1750	1250	2250	2250	2250	2250

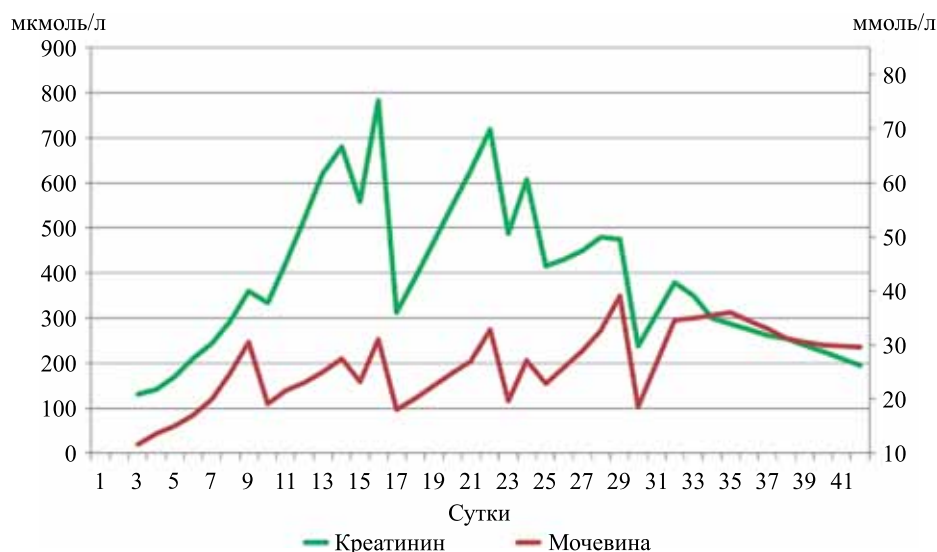


Рис. 1. Лабораторные показатели реципиента почки

Fig. 1. Kidney recipient laboratory parameters

Таким образом, на фоне проводимой терапии (10 процедур терапевтического плазмообмена, второе введение ритуксимаба, преднизолон 60 мг/м²/24 ч, циклоспорин А 5–8 мг/кг/сут) отмечена выраженная положительная динамика.

Отдаленный послеоперационный период

На 42-е сутки после трансплантации завершен курс стационарного лечения: диурез адекватен водной нагрузке, сывороточный креатинин – 196 мкмоль/л, мочевины – 29,6 ммоль/л (снижение показателя в динамике), протеинурия – 0,39 г/л, индексы сосудистого сопротивления в пределах 0,75–0,8 (по результатам УЗИ).

При амбулаторном наблюдении отмечено дальнейшее улучшение общего состояния ребенка, нормализация клинических и лабораторных показателей. При контрольном осмотре через 3 месяца после выписки уровень креатинина в сыворотке крови – 130 мкмоль/л, мочевины – 15,7 ммоль/л, суточная протеинурия составила 0,373 г, индексы сосудистого сопротивления в пределах 0,6–0,7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай поднимает целый ряд вопросов, касающихся диагностики и лечения заболеваний с высокой частотой рецидивирования.

Основной проблемой при диагностике ФСГС у реципиента почки являлось отсутствие возможности установить первоначальную причину почечной недостаточности. При первом проявлении заболевания (в возрасте 4 лет) была выполнена биопсия, однако электронная микроскопия не была выполнена, в связи с чем результаты биопсии не были в полной мере информативны. Биопсия, выполненная в более зрелом возрасте (например, перед трансплантацией в возрасте 15 лет), не может быть информативной ввиду давности повреждения.

Перед выполнением трансплантации почки пациенту было проведено генетическое обследование, по данным которого был исключен генетически детерминированный ФСГС. Развитие ФСГС после трансплантации с точностью до 92% ассоциировано с факторами проницаемости (CD40, PTPRO, CGB5, FAS, P2RY11, SNRPB2, и APOL2) [6], однако в нашем исследовании был получен отрицательный результат.

Неспецифичность клинической картины дисфункции ПАТ в раннем послеоперационном периоде, а также отсутствие необходимых анамнестических данных привели к задержке диагностики и отсроченному (на 7-е сутки после трансплантации) выполнению пункционной биопсии ПАТ. Фрагмент, полученный в ходе пункционной биопсии ПАТ, также не обладал специфическими маркерами, характерными

для ФСГС. Однако отсутствие гистологических признаков повреждения в течение первой недели после трансплантации является характерным для подоцитов.

Таким образом, на 7-е сутки после трансплантации были установлены следующие клинические данные:

- артериальная гипертензия (150/100 мм рт. ст.) на фоне четырехкомпонентной антигипертензивной терапии;
- нарастание периферических отеков, увеличение массы тела пациента;
- лабораторно подтвержденная дисфункция ПАТ (рост уровня креатинина до 550 мкмоль/л и мочевины до 27 ммоль/л);
- массивная протеинурия (до 20 г/л);
- эритроцитурия (при микроскопии эритроциты занимают все поле зрения);
- гипопроteinемия (уровень общего белка 52,7 г/л) и гипоальбуминемия (уровень альбумина 32,5 г/л) на фоне постоянной инфузии альбумина (до 20 г в сутки);
- ухудшение внутривисцерального кровотока по данным УЗИ.

Данная клиническая картина характерна для смешанного нефротического синдрома. Учитывая отсутствие эффекта от терапии кортикостероидами, а также отсутствие значимых изменений по данным биопсии ПАТ, пациенту был поставлен диагноз «рецидив ФСГС».

Основными методами лечения рецидива ФСГС в мировой практике на данный момент являются плазмаферез и ритуксимаб [7–9]. Основные компоненты проводимой терапии отмечены на рис. 2.

Объем и режимы процедур плазмафереза, а также вид процедуры не определены и отличаются в зависимости от центра, где проходит лечение пациент.

Исходя из безопасности для пациента, а также эффективности в качестве метода удаления антител нами был выбран терапевтический плазмообмен (ТПО). Процедуры ТПО позволяют удалить большую часть белковых структур плазмы, а замещение СЗП позволяет сохранить или восполнить дефицит белка и плазменных факторов свертывания крови.

От применения двойной каскадной фильтрации (ДКФ) было решено отказаться, поскольку использование ДКФ в раннем послеоперационном периоде приводит к массивным кровотечениям за счет удаления плазменных факторов свертывания крови. Кроме того, потеря белка при ДКФ на фоне протеинурии, характерной для ФСГС, также приводит к ухудшению клинической картины.

Иммунопатомеханизм ФСГС ассоциирован с большим количеством факторов проницаемости, многие из которых на настоящий момент не идентифицированы. В связи с отсутствием возможности

установить точный субстрат, который вызвал рецидив идиопатического ФСГС, от применения иммуноадсорбции было решено отказаться.

Точных данных, сколько и в каком объеме необходимо производить процедуры плазмафереза, в литературе нет. Учитывая патогенез заболевания, предполагается, что после удаления циркулирующих антител из организма необходимость в проведении процедур ПФ отпадает.

Согласно последним рекомендациям Американского общества афереза (ASFA), следует начинать процедуры ТПО при возникновении симптомов рецидива ФСГС ежедневно или 1 раз в 2 дня. Рекомендуемый объем замещения от 1,5 до 2 объемов циркулирующей плазмы (ОЦП) [8]. М. Rudnicki сообщает, что лучшие результаты получены у пациентов, получавших 3–4 процедуры ТПО в неделю, объемом 1–2 ОЦП до наступления ремиссии. Общее число процедур составляло от 8 до 12 [9].

Интерес к ритуксимабу как потенциальному препарату для лечения нефротического синдрома последовал за наблюдением резкого снижения протеинурии у детей с нефротическим синдромом, получавших ритуксимаб для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [10] и посттрансплантационного лимфопролиферативного расстройства.

За последние 10 лет в связи с хорошими результатами значительно расширилось применение ритуксимаба при рецидиве ФСГС [11, 12].

Кроме того, поскольку ритуксимаб селективно подавляет В-лимфоциты, он оказывает прямой за-

щитный эффект на подоциты. Ритуксимаб способен защитить кислотоподобную сфингомиелин фосфодиэстеразу 3b (SMPDL-3b), а также кислую сфингомиелиназу (ASMase), связываясь с SMPDL-3b-белком, на липидных мостиках подоцитов, который может быть мишенью для фактора проницаемости ФСГС и который представляет последовательность, идентифицируемую ритуксимабом [13, 14]. Ритуксимаб в комбинации с ТПО, видимо, обладает большей эффективностью, чем представлено клиническими случаями [15, 16].

Циклоспорин А в качестве препарата для поддерживающей иммуносупрессивной терапии был выбран исходя из его особенностей, способствующих стабилизации актинового цитоскелета подоцитов [17].

Выбранная тактика лечения реципиента почки с ФСГС позволила добиться ремиссии в течение 18 дней, восстановив функцию трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидив идиопатического ФСГС в ПАТ является сложной клинической проблемой ввиду объективной трудности диагностики и отсутствия единого стандарта лечения. В рамках дифференциальной диагностики ключевое значение имеют данные об исходном заболевании собственных почек, а также результаты электронной микроскопии биоптата ПАТ.

Представленное клиническое наблюдение успешного применения терапевтического плазмообмена в сочетании с ритуксимабом и базисной иммуносупрессивной терапией для лечения рецидива фокально-

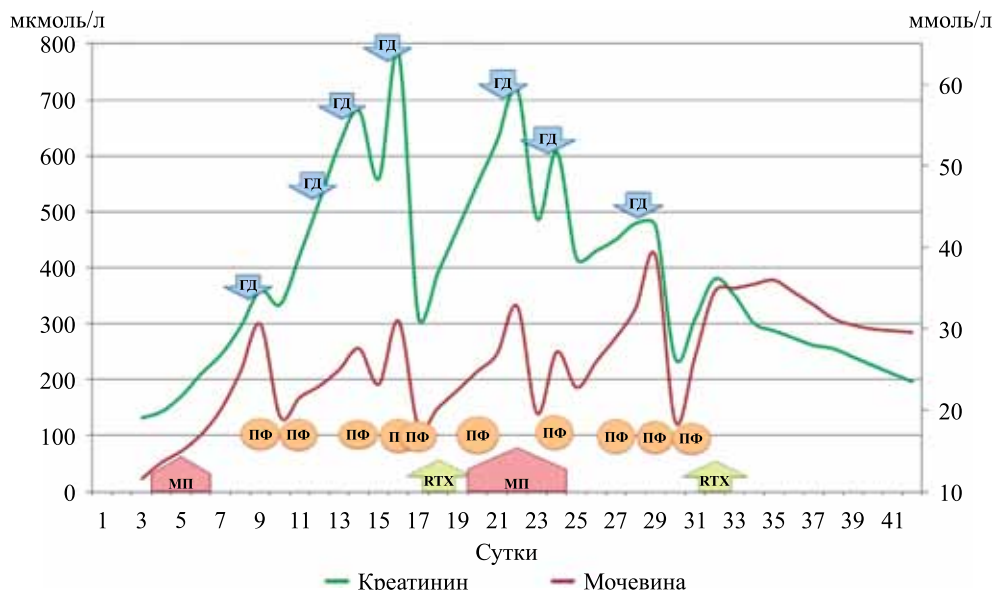


Рис. 2. Основные компоненты лечения. ГД — сеанс гемодиализа; МП — пульсы метилпреднизолона 500 мг внутривенно; RTX — ритуксимаб 500 мг внутривенно; ПФ — сеансы плазмафереза

Fig. 2. Main components of treatment. ГД — hemodialysis session; МП — methylprednisolone pulses 500 mg intravenously; RTX — rituximab 500 mg intravenously; ПФ — plasmapheresis sessions

сегментарного гломерулосклероза у ребенка после трансплантации почки демонстрирует безопасность и эффективность разработанной методики. Апробированную схему лечения рецидива ФСГС можно рекомендовать к применению в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saran R et al. US renal data system 2016 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69 (Suppl 1): A7–A8.
2. Canaud G, Delville M, Legendre C. Recurrence of Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100: 284–287.
3. Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, Фомин ВВ, Муркамилова ЖА. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: современное состояние проблемы. *Архивъ внутренней медицины.* 2020; 1: 38–46. Murkamilov IT, Sabirov IS, Fomin VV, Murkamilova ZhA. Fokal'no-segmentarnyy glomeruloskleroz: sovremennoe sostoyanie problemy. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2020; 1: 38–46.
4. Бобкова ИИ, Козловская ЛВ, Цыгин АН, Шилов ЕМ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология.* 2015; 19 (1). Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Tsygin AN, Shilov EM. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu fokal'no-segmentarnogo glomeruloskleroz. *Nefrologiya.* 2015; 19 (1).
5. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J AM Soc Nephrol.* 2017.
6. Delville M et al. A circulating antibody panel for pre-transplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med.* 2014; 6.
7. Uffing A et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *CJASN.* Feb 2020; 15 (2): 247–256.
8. Schwartz J et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis.* 2016; 31: 213–214.
9. Rudnicki M. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3295618.
10. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1660–1663. doi: 10.1007/s00467-005-2013-7.
11. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant.* 2013; 13: 266–274.
12. Araya CE, Dharnidharka VR. The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant.* 2011; 2011: 374213.
13. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 85ra46.
14. Reiser J, Fornoni A. Rituximab: a boot to protect the foot. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 647–648.
15. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs.* 2011; 35: 420–425.
16. Hristea D, Hadaya K, Marangon N, Buhler L, Villard J, Morel P, Martin PY. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int.* 2007; 20: 102–105.
17. Li X et al. Cyclosporine A protects podocytes via stabilization of cofilin-1 expression in the unphosphorylated state *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Aug; 239 (8): 922–936.

Статья поступила в редакцию 12.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 12.04.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-67-75

КОМПЛЕКСНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГЛУБОКОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

В.М. Захаревич^{1, 2}, В.А. Митиш³⁻⁵, Т.А. Халиллулин^{1, 2}, А.Р. Закирьянов¹, Д.С. Иванов¹, А.М. Гольц¹, А.А. Сухачев¹, К.С. Кирьяков¹, О.А. Поздняков¹, Н.Ю. Захаревич¹

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 ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Глубокая раневая инфекция тканей передней грудной стенки у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств трансстернальным доступом, несмотря на интенсивное развитие хирургических технологий и совершенствование антибактериальной химиотерапии, остается актуальной проблемой во всем мире [1]. Частота встречаемости этого осложнения в общей популяции колеблется от 0,5 до 4% [2, 3]. Несмотря на разработанные подходы в лечении кардиохирургических пациентов, терапия глубокой раневой инфекции грудины и окружающих тканей после трансплантации сердца представляет собой достаточно серьезную и актуальную проблему. В данной работе представлено клиническое наблюдение пациента после трансплантации сердца, осложнившееся глубокой раневой инфекцией послеоперационной раны. Стратегия этапного хирургического лечения остеомиелита грудины заключалась в хирургической обработке раны, местном лечении раны вакуумными повязками и реконструктивной операции на заключительном этапе (реостеосинтез грудины, пластика раны передней грудной стенки перемещенными кожно-фасциальными лоскутами).

Ключевые слова: трансплантация сердца, раневая инфекция, грудина, медиастинит, иммуносупрессивная терапия, пластика раны передней грудной стенки, реостеосинтез.

A COMPREHENSIVE SURGICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF DEEP STERNAL WOUND INFECTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

V.M. Zakharevich^{1, 2}, V.A. Mitish³⁻⁵, T.A. Khalilulin^{1, 2}, A.R. Zakiryaynov¹, D.S. Ivanov¹, A.M. Goltz¹, A.A. Sukhachev¹, K.S. Kiryakov¹, O.A. Pozdnyakov¹, N.Y. Zacharevich¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russian Federation

⁴ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Deep wound infection of the anterior chest wall tissues in patients after transsternal cardiac surgery despite intensive developments in surgical techniques and improvement of antibacterial chemotherapy, remains a genuine concern

Для корреспонденции: Иванов Денис Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-60-34. E-mail: divanovs@gmail.com

Corresponding author: Denis Ivanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-60-34. E-mail: divanovs@gmail.com

worldwide [1]. The incidence of this complication in the general population ranges from 0.5 to 4% [2, 3]. Despite developed approaches in the treatment of cardiac surgery patients, the treatment of deep sternal wound infection and surrounding tissues following a heart transplantation still remains a rather serious and pressing challenge. This paper presents a clinical observation of a heart transplant recipient, complicated by deep postoperative wound infection. The strategy of staged surgical treatment of sternal osteomyelitis consisted of surgical wound debridement, local wound debridement with vacuum dressings, and reconstructive surgery at the final stage (sternal reosteosynthesis, plasty of the anterior chest wall wound with displaced skin and fascial flaps).

Keywords: heart transplantation, wound infection, sternum, mediastinitis, immunosuppressive therapy, anterior chest wall wound plasty, reosteosynthesis.

ВВЕДЕНИЕ

Глубокое нагноение раны передней стенки грудной клетки после стернотомии как осложнение после кардиохирургических операций остается актуальной проблемой на протяжении многих десятилетий, особенно в группе пациентов после трансплантации сердца, для которых иммуносупрессивная терапия является неотъемлемой частью лечебного процесса [1].

Предоперационные факторы риска включают в себя пол, возраст, вредные привычки (курение, алкогольная и наркотическая зависимости), сахарный диабет, а также наличие хронических заболеваний в анамнезе [5]. Интраоперационные риски обусловлены срочностью операции, нарушением выполнения техники стернотомии и ретракции краев раны, а также некорректным остеосинтезом грудины и выбором способа сведения мягких тканей, повторным хирургическим доступом (рестернотомия, кардиолиз) [11]. Наиболее важными интраоперационными факторами риска развития глубокой раневой инфекции являются объем кровопотери, длительность искусственного кровообращения, компрессия (ишемия) в области операционной раны, травмирующая техника гемостаза грудины, использование воска и электрокоагулятора в области губчатого вещества грудины [6]. Послеоперационные факторы риска – нестабильность грудины, ишемия тела грудины, прорезывание швов грудины, рестернотомии, продолжительная ИВЛ, непрямой массаж сердца, низкий сердечный выброс, респираторный дистресс-синдром, иммуносупрессия, декомпенсация хронических заболеваний [12].

Патогенез данного осложнения охватывает широкий спектр патологических процессов, а также множество периоперационных факторов риска. Раневая инфекция характеризуется транслокацией и контаминацией патологическими микроорганизмами краев и стенок раны, включая дерму и подкожно-жировую клетчатку, с развитием местного воспаления, а также гнойным отделяемым. Развитие глубокой раневой инфекции послеоперационной раны представляет собой тяжелое осложнение, охватывающее различные участки подкожно-жировой клетчатки, фасций, грудины, ребер и мягкие ткани ретростерального пространства [2].

Патологическая флора, обнаруживаемая в посевах раневого отделяемого, в основном представлена *St. aureus*, *St. epidermidis* и грамотрицательными бактериями [3, 4]. Высокая вирулентность и резистентность госпитальных штаммов микроорганизмов к антибактериальной химиотерапии создают серьезные трудности в подборе этиотропной и патогенетической терапии, а также продлевают время госпитализации и стоимость лечения [7], что создает «порочный круг» для пациента и лечащего врача. Глубокая раневая инфекция у пациентов после трансплантации сердца увеличивает летальность до 32% [8, 9].

В настоящее время в хирургической практике известны различные методы замещения дефекта тканей передней стенки грудной клетки, формирующегося после хирургического лечения гнойно-некротического очага, однако все они связаны с теми или иными рисками. Так, пластика лоскутом большого сальника связана с высокой травматичностью, риском развития некрозов, перитонита, а также развитием торако-абдоминальной грыжи [11]. Миопластика лоскутами большой грудной мышцы связана с высокой травматичностью и развитием некрозов, а после выполнения операции нередко развивается выраженный болевой синдром и нарушения двигательной функции [12].

Одним из наиболее эффективных и заслуживших доверие способов лечения послеоперационного остеомиелита грудины и ребер явилась стратегия этапного хирургического лечения, разработанная В.А. Митишом с соавторами [13–15]. Реконструктивный этап заключается в использовании местных тканей для замещения образовавшегося после хирургической обработки дефекта передней стенки грудной клетки. При этом производится мобилизация местных тканей в виде кожно-фасциальных или кожно-мышечных образований, которые в последующем смещаются в дефект. Данная стратегия легла в основу успешного лечения у пациентов после трансплантации сердца, осложненной развитием глубокой раневой инфекции, требовавшей оперативного лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Я., 59 лет, с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки ног и

живота, общую слабость, боль в грудной клетке справа в ноябре 2019 г. был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» для обследования по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца. Из анамнеза известно: неоднократные пароксизмы фибрилляции предсердий в 2002, 2003 и 2006 гг. В декабре 2018 г. при обследовании на фоне жалоб на острые загрудинные боли выявлен обширный трансмуральный инфаркт миокарда, в связи с чем проводился тромболизис. В июле 2019 г. по данным ЭхоКГ выявлена выраженная аневризма левого желудочка сердца, выраженная легочная гипертензия. Тогда же выполнена коронароангиография: передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии окклюзирована в проксимальном сегменте, дистальное русло контрастируется ретроградно из огибающей артерии.

При госпитализации в отделение кардиологии в октябре 2019 г. состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. Имелись проявления хронической сердечной недостаточности (III ФК по NYHA), отмечалось наличие правостороннего гидроторакса, асцита, гипостатической пневмонии, а также хронической болезни почек. По данным эхокардиографического исследования фракция изгнания составила 15%, а конечный диастолический объем – 205 мл. В связи с невозможностью выполнения реконструктивного хирургического лечения на собственном сердце и бесперспективностью консервативной терапии было принято решение о проведении трансплантации сердца как единственно возможного метода лечения. Пациент поставлен в лист ожидания на трансплантацию сердца 18.11.2019 г.

На фоне проводимой антибактериальной, мочегонной диуретической, инотропной терапии, пункции плевральных полостей состояние пациента улучшилось. Уменьшилась выраженность одышки, регрессировали отеки, асцит, уменьшился объем жидкости в плевральных полостях. По данным КТ органов грудной клетки было отмечено постепенное разрешение пневмонии.

02.12.2019 г. пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Ранний послеоперационный период протекал на фоне миокардиальной недостаточности, требовавшей инотропной поддержки, почечной недостаточности, в связи с которой проводились сеансы заместительной почечной терапии.

В отделении кардиохирургии после перевода из ОРИТ состояние оставалось гемодинамически стабильным. По данным обследований функция трансплантата была удовлетворительной. При проведении коронароангиографии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий трансплантата не выявлено. По данным эндомио-

кардиальной биопсии острое клеточное и антителоопосредованное отторжение отсутствует. На всем протяжении послеоперационного периода лихорадки не отмечалось. Однако у пациента сохранялась почечная недостаточность, требовавшая проведения неоднократных сеансов заместительной почечной терапии, а также сохранялась тенденция к накоплению жидкости в полости перикарда с признаками компрессии правых отделов сердца, в связи с чем 16.12.2019 г. выполнена операция открытого дренирования полости перикарда из субкисфидального доступа.

22.12.2019 г. у пациента был выявлен диастаз кожи и мягких тканей в области средней трети послеоперационного шва протяженностью 5 см. Незамедлительно была выполнена редукция иммуносупрессивной терапии – отменен микофенолата мофетил и проведена коррекция антибактериальной терапии. В течение семи дней положительной динамики не наблюдалось. Рана увеличивалась в размерах как в ширину, так и в длину, появилось гнойное отделяемое. По данным проведенной компьютерной томографии выявлен диастаз грудины с наличием остеомалации на уровне тела, мечевидного отростка грудины и распространением раневого канала в загрудинную клетчатку. Поставлен диагноз «нагноение послеоперационной раны с поражением грудины», в связи с чем было принято решение о хирургической обработке гнойной раны передней стенки грудной клетки.

В условиях операционной 30.12.2019 г. пациенту была выполнена ревизия раны. Полость раны содержала мутное гнойное отделяемое, которое поступало также из загрудинного пространства. Диагностирована несостоятельность швов грудины и признаки краевого некроза и деструкции половинок грудины (рис. 1). Проволочные швы были удалены. При разведении половинок грудины констатирован гнойный медиастинит (рис. 2). Произведена краевая резекция пораженных участков тела и рукоятки грудины. Измененные участки мягких тканей иссечены. Рана обработана раствором перекиси водорода и йодопирином. Операция была завершена наложением вакуумной повязки с рабочим режимом пульсирующей вакуумной аспирации (рис. 3).

В послеоперационном периоде из раны высевались *Pantoea agglomerans*, *Acinetobacter baumannii*, чувствительные к антибиотикам полициклической структуры, таким как Полимксин В и Колистин. Также в посевах из раневого отделяемого неоднократно обнаруживался *Staphylococcus epidermitis*, чувствительный только к линезолиду, ванкомицину и моксифлоксацину. Коррекция антибактериальной терапии проводилась в соответствии с полученной чувствительностью выделенных микроорганизмов в течение всего периода местного лечения раны.

В течение 6 недель проводилось местное лечение NPWT-системами (Negative pressure wound treatment – вакуумная терапия ран).

В условиях операционной выполнялась плановая замена системы вакуумной аспирации, во время которой выполняли этапную хирургическую обработку

раны мягких тканей и грудины, санацию раствором антисептиков в течение 10 минут. Несмотря на проводимое лечение процесс заживления послеоперационной раны протекал с вялой положительной динамикой, стенки и дно раны были частично выполнены отечной грануляционной тканью, местами



Рис. 1. Вид послеоперационной раны передней стенки грудной клетки до хирургической обработки

Fig. 1. View of the postoperative anterior chest wall wound before surgical treatment

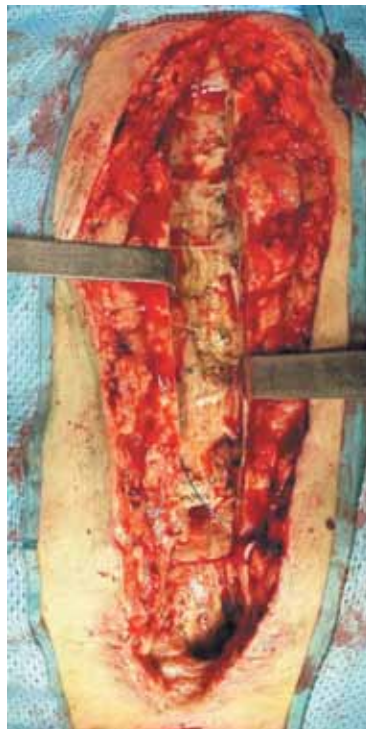


Рис. 2. Вид раны после удаления проволоочных швов и разведения половинок грудины

Fig. 2. View of the wound after removal of wire sutures and separation of sternal halves

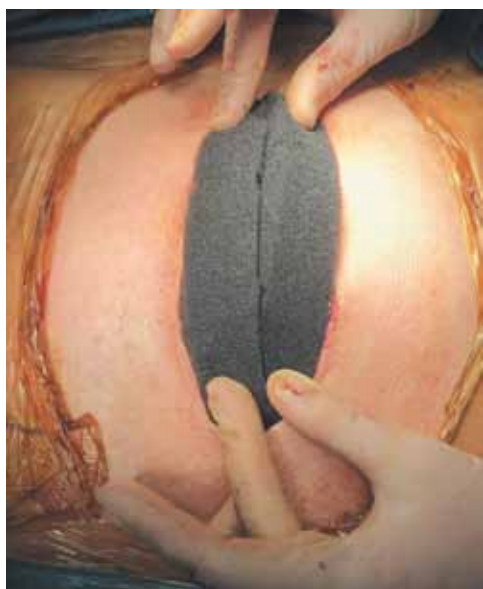


Рис. 3. Завершение хирургической обработки раны наложением системы для терапии раны отрицательным давлением

Fig. 3. Completion of surgical wound debridement by imposing a negative pressure wound therapy system

появлялись и участки ослизнения, очаги вторичных некрозов (рис. 4). У пациента сохранялись астеническое состояние, анемия смешанного генеза, хроническая болезнь почек, требовавшая заместительной почечной терапии. В послеоперационном периоде присоединилась правосторонняя полисегментарная пневмония, потребовавшая кратковременного наблюдения в условиях реанимации. Все это значительно осложняло течение раневого процесса и пролонгировало срок госпитализации.

К концу второго месяца после проведения хирургической обработки раны наступило улучшение общего состояния пациента, была отмечена положительная динамика раневого процесса и переход его в фазу регенерации. Состояние грудины представлено на рис. 5.

После троекратного получения стерильных посевов из раны принято решение о проведении второго (реконструктивного) этапа хирургического лечения – реостеосинтеза грудины и замещения раневого дефекта мягких тканей передней стенки грудной клетки перемещенными кожно-фасциальными лоскутами.

30.03.2020 в условиях операционной под эндотрахеальным наркозом острым путем обработаны края раны мягких тканей и грудины, удалены участки грануляций (рис. 6). Мобилизованы обе половины грудины с раскрытием плевральных полостей (рис. 7).



Рис. 5. Диастаз грудины на уровне рукоятки и с дефектом костной ткани на уровне тела. 3D-реконструкция КТ-исследования

Fig. 5. Sternal diastasis at the manubrium level and with a bone defect at the body level. 3D reconstruction of CT scan

Переднее средостение и плевральные полости были дренированы силиконовыми трубками. Края грудины были сведены и сопоставлены. Выполнен реостео-



Рис. 4. Состояние раны на 45-й день после местного лечения системой NPWT

Fig. 4. Wound condition on day 45 after local treatment with NPWT



Рис. 6. Этап реконструктивной операции. Иссечены края раны. Удалены участки грануляций, края грудины освежены

Fig. 6. Reconstructive surgery phase. Wound edges were excised. Granulation areas were removed, sternal edges were freshened

синтез грудины по Robicsek, а также 8 одиночными косоперечными проволоочными швами (рис. 8). Восстановлена удовлетворительная каркасная функция грудной клетки (рис. 9). Размеры раневого дефекта мягких тканей передней грудной стенки составляли 17×5 см. Закрытие раны путем простого сведения краев не представлялось возможным, в связи с чем решено выполнить замещение раневого дефекта местными тканями, путем широкой мобилизации краев раны в виде кожно-фасциальных лоскутов.

Тупым и острым путем были отделены покровные ткани от грудины, больших грудных мышц и



Рис. 7. Тупым и острым путем ретростеральное пространство обеих частей грудины отделено от спаечного процесса

Fig. 7. The retrosternal space of both parts of the sternum was separated from adhesions by blunt and by sharp dissection

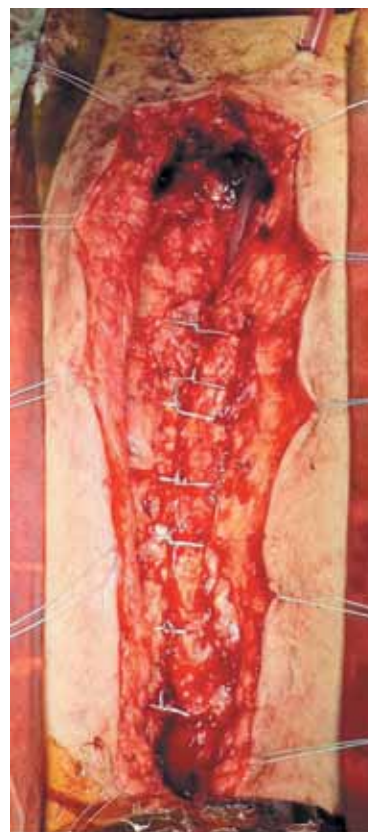


Рис. 8. Реостеосинтез грудины восемью одиночными поперечными и одним одиночным продольным проволоочным швом по Robicsek

Fig. 8. Sternal reosteosynthesis with eight single transverse and one single longitudinal Robicsek wire sutures



Рис. 9. Реостеосинтез грудины по Robicsek: а – по передней и б – по внутренней поверхностям грудины. 3D-реконструкция КТ-исследования

Fig. 9. Sternal reosteosynthesis by Robicsek technique: а – along the front and б – along the inner surfaces of the sternum. 3D reconstruction of CT scan

от ребер в нижней части раны на ширину 10–12 см (рис. 10).

При помощи глубоких П-образных швов (в два ряда с двух сторон) мобилизованные края раны смещены в сторону раневого дефекта до их полного сопоставления (рис. 11).

Благодаря П-образным разгрузочным и фиксирующим швам края раны совпали без натяжения (рис. 12). Подкожная жировая клетчатка ушита одиночными рассасывающимися узловыми швами. На края раны наложены П-образные кожные швы.

Послеоперационный период протекал гладко. Ишемии, признаков воспаления и значимого отека перемещенных покровных тканей не отмечалось. Рана зажила первичным натяжением. Проведена антибактериальная терапия моксифлоксацином 400 мг 1 раз в сутки. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки 20.04.2020 г. было отмечено незначительное прорезывание первого проволочного шва в области рукоятки грудины и диафрагмы рукоятки грудины до 7 мм, что, однако, не повлияло на стабильность грудины (рис. 9). На 14-й день после реконструктивной операции были удалены внешние ряды разгрузочных П-образных швов с обеих сторон. После значительного уменьшения отделяемого по дренажам на 5-е сутки удалены дренажи из переднего средостения и плевральных полостей, а на 18-й день после оперативного вмешательства были удалены внутренние ряды разгрузочных швов и кожные швы (рис. 13).



Рис. 10. Мобилизация края раны в виде кожно-фасциального лоскута с помощью электрокоагуляции

Fig. 10. Mobilization of wound edge as a skin-fascial flap using electrocoagulation

На 115-й день госпитализации пациент в удовлетворительном состоянии с отсутствием жалоб и полным заживлением раны был выписан под амбулаторное наблюдение кардиолога и хирурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургические осложнения в виде глубокой раневой инфекции после срединных стернотомий могут приводить к серьезным последствиям для пациентов, вплоть до летального исхода. Особенно высоки



Рис. 11. Смещение мобилизованных полнослойных покровных тканей передней стенки грудной клетки в раневой дефект при помощи глубоких П-образных швов

Fig. 11. Displacement of the mobilized full-thickness integumentary tissues of the anterior chest wall into the wound defect using deep U-shaped (flat-topped) sutures



Рис. 12. Замещение раневого дефекта местными тканями

Fig. 12. Replacement of wound defect with local tissues



Рис. 13. Вид передней стенки грудной клетки на 18-е сутки после реконструктивной операции. Заживление раны первичным натяжением

Fig. 13. View of the anterior chest wall on day 18 after reconstructive surgery. Wound healing by primary intention

риски неблагоприятных исходов у пациентов с высокой степенью выраженности сердечной кахексии, которыми в основной массе являются реципиенты, ожидающие трансплантацию сердца. В первые месяцы после трансплантации проводимая иммуносупрессивная терапия наиболее агрессивна, в связи с чем иммунный ответ и репаративные возможности организма существенно снижены. В такой ситуации успех лечения тяжелых инфицированных ран, угрожающих развитием генерализованной инфекции, во многом зависит от опыта и возможностей большого коллектива различных специалистов. Использование стандартных методов лечения глубокой раневой инфекции грудины, применяемых в торакальной практике, не может являться универсальным способом для данной когорты пациентов.

Разработанный нами комбинированный подход к хирургическому лечению глубокой раневой инфекции грудины у пациента после трансплантации сердца, сочетающий такие методы, как хирургическая обработка гнойно-некротического очага, использование вакуумной аспирации с плановыми перевязками и заменами системы вакуумной аспирации, переход на «открытое» ведение послеоперационной раны без вакуумной аспирации с ежедневными перевязками, подбором антибактериальной терапии на основе полученных посевов, переход на однокомпонентную иммуносупрессию и снижение концентрации такролимуса в крови до минимальных терапевтических значений, этапный подход к хирургическому лечению

(серийные санации послеоперационной раны и использование системы вакуумной аспирации первым этапом и с последующим выполнением остеосинтеза и пластики мягких тканей передней грудной стенки перемещенными кожно-фасциальными лоскутами), позволяет успешно справляться с глубокой раневой инфекцией грудины у пациентов после трансплантации сердца в условиях иммуносупрессии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vestergaard RF. Effect of Hemostatic Material on Sternal Healing After Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2014; 97 (1): 153–160.
2. Rehman SM. Risk factors for mediastinitis following cardiac surgery: the importance of managing obesity. *Journal of Hospital Infection*. 2014; 88 (2): 96–102.
3. Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl SM, Svennevig JL. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89: 1502–1509.
4. Tang GHL, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 16: 62–69.
5. Sa MP, Soares EF, Santos CA. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011; 26: 27–35.
6. Diez C, Koch D, Kuss O. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery – a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2007; 2: 23.
7. Ye X. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses. *BMC health services research*. 2013; 13 (1): 186.
8. Ariyaratnam P, Bland M, Loubani M. Risk factors and mortality associated with deep sternal wound infections following coronary bypass surgery with or without concomitant procedures in a UK population: a basis for a new risk model? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 11: 543–546.
9. Kunal S. Mediastinitis in cardiac surgery: A review of the literature. *International Journal of Medicine and Biomedical Research*. 2013; 1 (2): 97–103.
10. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016. 448. Gautier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu. VIII soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Transplantologiya: itogi i perspektivy*. Tom VII. 2015 god / Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2016. 448.

11. Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77 (2): 676–683.
12. Ku CH, Ku SL, Yin JC. Risk factors for sternal and leg surgical site infections after cardiac surgery in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 661–671.
13. Митиш ВА, Захареви́ч ВМ, Мерзляков ВЮ, Попов ВА, Скопин АИ. Активное хирургическое лечение послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после коронарных и кардиохирургических операций. *Бюллетень НЦССХ А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2005; 6 (S5): 77. Mitish VA, Zakharevich VM, Merzlyakov VYu, Popov VA, Skopin AI. Aktivnoe khirurgicheskoe lechenie posleoperatsionnogo osteomielita grudiny i reber posle koronarnykh i kardiokhirurgicheskikh operatsiy. *Byulleten' NTsSSKh A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya.* 2005; 6 (S5): 77.
14. Митиш ВА, Усу-Вуйю ОЮ, Пасхалова ЮС, Ушаков АА, Звягин АА, Оруджева СА, Жестков МС. Опыт хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после мини-инвазивной реваскуляризации миокарда. *Раны и раневые инфекции.* 2015; 2 (2): 46–57. Mitish VA, Usu-Vuyyu OYu, Paskhalova YuS, Ushakov AA, Zvyagin AA, Orudzheva SA, Zhestkov MS. Opyt khirurgicheskogo lecheniya khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomielita grudiny i reber posle mini-invazivnoy revaskulyarizatsii miokarda. *Rany i ranevye infektsii.* 2015; 2 (2): 46–57.
15. Митиш ВА, Усу-Вуйю ОЮ, Пасхалова ЮС, Ушаков АА, Магомедова СД, Балтун ЛА и др. Опыт хирургического лечения пациентов высокого риска вследствие хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер. *Раны и раневые инфекции.* 2017; 4 (3): 14–22. Mitish VA, Usu-Vuyyu OYu, Paskhalova YuS, Ushakov AA, Magomedova SD, Baltun LA i dr. Opyt khirurgicheskogo lecheniya patsientov vysokogo riska vsledstvie khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomielita grudiny i reber. *Rany i ranevye infektsii.* 2017; 4 (3): 14–22.

*Статья поступила в редакцию 11.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 11.03.2021*

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-76-83

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, А.В. Ватазин, Л.А. Шерман

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

Актуальность. Неалкогольная энцефалопатия Вернике встречается при различной соматической патологии, сопровождающейся недостаточным поступлением, избыточной экскрецией или нарушением метаболизма тиамина. Описано крайне мало случаев этой патологии при хронической болезни почек (ХБП). Представлен уникальный случай неалкогольной энцефалопатии Вернике у пациента с трансплантированной почкой. **История болезни.** Пациент перенес трансплантацию почки в 2008 г. Амбулаторное наблюдение у нефролога нерегулярное. Функция почечного трансплантата сохранялась относительно стабильной: креатинин крови 200–240 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 40–30 мл/мин, плазменная концентрация такролимуса имела тенденцию к повышению (5,7–7,6–8,4–10,4 нг/мл), при повторной биопсии трансплантата (в 2015 г. и в 2017 г.) определялась хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина. Ухудшение состояния в конце января 2020 г.: повышение температуры тела до 38 °С, тошнота, рвота, неоформленный, водянистый стул до 5 р/сут, потеря в весе до 8 кг, снижение диуреза. Через несколько дней появились двоение в глазах, шаткость походки, затем обездвиженность. Результаты биохимического обследования: калий 3,8 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, альфа-амилаза 159 ед/л (норма 0–100 ед/л), креатинин 242 мкмоль/л, мочевины 13,2 ммоль/л; ультразвуковые признаки панкреатита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: двустороннее диффузное поражение среднего мозга, таламусов и мозжечка. На основании клинической картины и результата МРТ головного мозга диагностирована энцефалопатия Вернике. Проводилось парентеральное введение тиамина с хорошим эффектом. **Заключение.** Обсуждаются возможные механизмы развития энцефалопатии Вернике у пациента. Необходима настороженность в отношении данного заболевания при возникновении метаболических нарушений у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, трансплантация почки, панкреатит, тиамин.

NON-ALCOHOLIC WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT

R.O. Kantariya, O.N. Vetchinnikova, A.V. Vatazin, L.A. Sherman

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Background. Non-alcoholic Wernicke's encephalopathy occurs in various somatic conditions with thiamine deficiency, excessive excretion of thiamine, or impaired thiamine metabolism. Very few cases of this pathology have been described in chronic kidney disease (CKD). We present a unique case of non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a patient with a kidney transplant is presented. **Past medical history.** The patient underwent kidney transplantation in 2008. Outpatient follow-up by a nephrologist was irregular. Renal graft function remained relatively stable: blood creatinine 200–240 µmol/L, estimated glomerular filtration rate 40–30 mL/min, tacrolimus plasma concentrations tended to increase (5.7–7.6–8.4–10.4 ng/mL); repeated graft biopsy (in 2015 and in 2017) determined the chronic toxicity of calcineurin inhibitors. The patient's condition worsened in late January 2020: body temperature increased to 38°C, nausea, vomiting, loose, watery stools for up to 5 times per day, 8 kg weight loss, decreased diuresis. A few days later, double vision, shaky gait and then immobility appeared. Biochemical examination results: potassium 3.8 mmol/L, sodium 139 mmol/L, alpha-amylase 159 units/L (norm 0–100 units/L), creatinine 242 mmol/L, urea 13.2 mmol/L; ultrasound signs of pancreatitis. Magnetic resonance imaging (MRI)

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (495) 684-57-81. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: 8 (495) 684-57-81. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

of the brain: bilateral diffuse lesions of the midbrain, thalamus, and cerebellum. Based on the clinical picture and on brain MRI results, Wernicke's encephalopathy was diagnosed. Parenteral administration of thiamine had a good effect. **Conclusion.** Possible mechanisms of the development of Wernicke's encephalopathy in a patient were discussed. Vigilance is required regarding this disease when metabolic disorders occur in patients with CKD.

Keywords: *Wernicke's encephalopathy, kidney transplantation, pancreatitis, thiamine.*

Энцефалопатия Вернике – редко встречающееся тяжелое дегенеративное поражение головного мозга, впервые описанное немецким психиатром Карлом Вернике в 1881 г. под названием острого верхнего геморрагического полиэнцефалита (*polyoencephalitis haemorrhagica superior acuta*) у двух мужчин, страдавших алкоголизмом, и женщины со стенозом пилорического отдела желудка [1]. В основе заболевания лежит дефицит тиамина (витамин В₁), однако об этой ассоциации стало известно много позже описанных К. Вернике первых наблюдений – в середине прошлого столетия [2]. Тиамин – не синтезируемый в организме водорастворимый витамин, его суточная потребность зависит от приема углеводов и для здорового человека составляет 1–2 мг. Общие запасы тиамина в организме относительно невелики (30–50 мг) и полностью истощаются через 4–6 недель при отсутствии потребления тиамина. Тиамин необходим клеточным мембранам для поддержания осмотического градиента, он также участвует в метаболизме глюкозы и в синтезе нейротрансмиттеров. Дефицит витамина может иметь двоякий характер: экзогенный – вследствие недостаточного поступления с пищей – и эндогенный – из-за нарушения усвоения витамина в желудочно-кишечном тракте или повышенной его экскреции. Возможен еще один механизм возникновения энцефалопатии Вернике – это торможение превращения тиамина в тиаминпирофосфат – активную часть альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы – ферментов, обеспечивающих нормальный метаболизм нервной ткани. Поэтому в случае снижения содержания тиамина в организме наиболее выраженные изменения возникают в головном мозге, где очень высока активность окислительного метаболизма: недостаток энергии приводит к снижению утилизации глюкозы нейронами и повреждению в них митохондрий [2].

Точная распространенность заболевания неизвестна, диагноз зачастую устанавливается только при аутопсии. В целом частота энцефалопатии Вернике оценивается в 0,4–2,8%, неалкогольного происхождения встречается реже – в 0,04–0,13% [3]. Наиболее распространенной причиной энцефалопатии Вернике является алкоголизм. Неалкогольная энцефалопатия Вернике встречается при многих клинических ситуациях, чаще связанных с недостаточностью питания или острым метаболическим стрессом. В частности, дефицит тиамина могут испытывать пациенты, страдающие онкологическим заболеванием, сепсисом,

подвергающиеся хирургическим манипуляциям и др. [3, 4]. Несмотря на указанную редкость патологии, только за последние несколько лет описано большое число клинических наблюдений энцефалопатии Вернике у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем: при желудочно-кишечных расстройствах различного генеза (оперативные вмешательства, онкологические заболевания, беременность и др.), голодании или строгих диетических ограничениях (строгое соблюдение поста), гипотрофии, нервной анорексии, травме головного мозга, энцефалите с поражением базальных ядер и височных долей, отравлении угарным газом [5–13]. Представляют интерес наблюдения энцефалопатии Верника у пациентов, перенесших трансплантацию печени, костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток [14–16]. В то же время, согласно результату использования поисковой системы PubMed, энцефалопатия Вернике крайне редко описывается при хронической болезни почек (ХБП), хотя это заболевание характеризуется большим разнообразием метаболических расстройств. Нам встретилась лишь небольшая серия наблюдений у пациентов, получающих диализную терапию [17–21]. Мы представляем уникальный случай неалкогольной энцефалопатии Вернике, развившейся на фоне метаболических нарушений у пациента с трансплантированной почкой. Это первое подобное сообщение, в доступной опубликованной литературе мы не обнаружили ни одного такого описания.

Пациент Н. 1988 г. р. из дальнего Подмосковья наблюдается в отделении трансплантации почки Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с 2007 г. Считает себя больным с 2006 г., когда были выявлены повышение артериального давления до 250/160 мм рт. ст. и отеки нижних конечностей, при обследовании – повышение креатинина крови до 300 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25 мл/мин). Диагностирован хронический гломерулонефрит (без гистологического подтверждения), ХБП 4-й ст., проводилась нефропротективная и симптоматическая терапия. С августа 2007 г. в связи с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности начата терапия программным гемодиализом. Еще через год (06.11.2008 г.) выполнена трансплантация трупной почки, иммуносупрессивная терапия по стандартному протоколу: базиликсимаб 40 мг, метипред 1000 мг, преднизолон 30 мг/сут, такроли-

мус в стартовой дозе 0,2 мг/кг/сут до достижения целевой концентрации и микофеноловая кислота 1440 мг/сут. Функция трансплантата отсроченная, проведено 3 сеанса гемодиализа. Восстановление диуреза через неделю с постепенным снижением уровня азотемии (табл. 1). Ультразвуковое исследование (УЗИ) почечного трансплантата без особенностей. Выписан из отделения через месяц в удовлетворительном состоянии, со стабильной функцией почечного трансплантата.

Повторная госпитализация в отделение через 1,5 мес. в связи с ухудшением состояния: потеря аппетита, разлитая абдоминальная боль, рвота, упорная диарея, субфебрильная лихорадка. При поступлении состояние пациента средней тяжести, температура тела 37,6 °С, сухой кожный покров и видимая слизистая оболочка. Частота дыхания 22 в мин, при аускультации легких без особенностей. АД 85/55 мм рт. ст., пульс 120 в мин малого наполнения. Живот умеренно вздут, при пальпации болезненный в эпигастриальной области. Симптомы «острого жи-

вота» отсутствуют. Почечный трансплантат в левой подвздошной области, эластичный, безболезненный. Диурез 1000 мл/сут. Общий анализ крови: гемоглобин 109 г/л, лейкоциты $1,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 95×10^9 /л. Заключение гематолога: нейтропения 4-й степени. Электролиты крови: натрий 137 ммоль/л, калий 3,4 ммоль/л, кальций, фосфор в пределах нормальных значений. Общий билирубин, ферменты печени, щелочная фосфатаза, глюкоза и липиды крови в пределах референсных значений. Уровень сывороточной амилазы 257 ед/л (норма 0–100), креатинин и мочевины крови соответственно 600 мкмоль/л и 34 ммоль/л. Бактериологическое исследование кала: *Candida pp.* – 10^6 , *E. coli* – 10^9 , *Ps. vulgaris* – 10^6 КОЕ/мл. Результат обследования на наличие цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, гепатитов отрицательный. УЗИ почечного трансплантата без особенностей, органов брюшной полости – признаки острого панкреатита. Пациент осмотрен гастроэнтерологом, диагноз: «острый панкреатит, дисбактериоз кишечника». В целом клинико-лабораторная симптоматика у пациента соответствовала острому панкреатиту, острому повреждению почечного трансплантата, нейтропении 4-й степени. Проводимая терапия включала назначение внутривенной инфузии физиологического раствора, антибиотиков, в том числе противогрибковых и противовирусных, ингибитора протонной помпы, спазмолитических препаратов, пребиотика. Отменена микофеноловая кислота, назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграсти), введен метилпреднизолон в общей дозе 1000 мг. Через несколько дней отмечено улучшение состояния пациента: нормализовалась температура тела, прекратилась рвота, нормализовался стул, регрессировал болевой абдоминальный синдром, АД 115/85 мм рт. ст., суточный диурез увеличился до 2,5 л, креатинин и мочевины крови снизились соответственно до 330 мкмоль/л и 26 ммоль/л с дальнейшим снижением, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты 167×10^9 /л. Через неделю выполнена биопсия почечного трансплантата, заключение: гистологическая картина соответствует острому канальцевому некрозу донорского органа. Через месяц пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с нормальными показателями периферической крови и биохимическими показателями, с удовлетворительной функцией почечного трансплантата (креатинин крови 180 мкмоль/л, мочевины – 9,3 ммоль/л).

Последующее амбулаторное наблюдение в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 1–3 раза в год (табл. 2). Проводилась коррекция дозы такролимуса с учетом его сывороточной концентрации, которая имела тенденцию к повышению, функция почечного транс-

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациента Н. в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки

Results of laboratory examination of patient N. in the early postoperative period after kidney transplantation

Показатель	Трансплантация почки 6.11.2008		
	13.11.2008	21.11.2008	2.12.2008
Диурез, мл/сут	2000	3600	3400
Креатинин, мкмоль/л	790	390	180
Мочевина, ммоль/л	27	30	20
Гемоглобин, г/л	100	96	101
Билирубин, мкмоль/л	4,0	7,8	9,7
АСТ, ед/л	21	12	10
АЛТ, ед/л	40	18	9
Щелочная фосфатаза, ед/л	60	61	70
Альбумин, г/л	43	40	36
Холестерин, ммоль/л	3,1	3,7	3,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	327	595	443
Глюкоза, ммоль/л	4,0	5,2	4,9
Кальций, ммоль/л	2,2	2,1	2,1
Фосфор, ммоль/л	2,8	2,1	1,1
Суточная протеинурия, г	2,6	0,87	0,43
Сывороточная концентрация такролимуса, нг/мл	7,2	8,6	10,3

плантата сохранялась относительно стабильной. Осенью 2014 г. пациент самостоятельно отменил прием преднизолона, после чего появились отеки нижних конечностей, повысилось АД до 180/110 мм рт. ст.; при обследовании суточная протеинурия составила 2 г. В октябре 2015 г. выполнена повторная биопсия почечного трансплантата, заключение: хроническая трансплантационная нефропатия 1-й ст., хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина. Пациенту возобновлен прием преднизолона, проведена коррекция дозы такролимуса, назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Состояние стабилизировалось, исчезли отеки нижних конечностей, нормализовалось АД – 125–130/80 мм рт. ст., протеинурия снизилась до 1,2 г/сут. В июле 2017 г. при нарастании протеинурии выполнена третья нефробиопсия, заключение: хроническая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина с диффузным глобальным нефросклерозом, хроническая трансплантационная нефропатия 2-й ст.

Резкое ухудшение состояния в конце января 2020 г.: повышение температуры тела до 38 °С, тошнота, рвота, неоформленный, водянистый стул до 5 р/сут, потеря в весе до 8 кг, снижение диуреза. Через несколько дней появились двоение в глазах, шаткость походки, затем обездвиженность; пациент госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. Данных за острую инфекционную патологию не получено. Общий анализ крови: гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $6,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $324 \times 10^9/\text{л}$; биохимический анализ крови: калий 3,8 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, ферменты печени в пределах нормальных значений, креатинин 242 мкмоль/л, мочевины 13,2 ммоль/л. УЗИ органов брюшной полости и почечного трансплантата без особенностей, за исключением поджелудочной железы, у которой определены УЗ-признаки панкреа-

тита: железа увеличена, с нечеткими контурами, повышенной эхогенностью и неоднородной («размытой») структурой. Регистрировалось нарастание неврологической симптоматики, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, заключение: центральный pontinный миелолиз. Состояние расценено как вторичный аутоиммунный процесс, назначена пульс-терапия метилпреднизолоном, суммарная доза 3000 мг. Одновременно проводились симптоматическая, нейропротективная, антибактериальная терапия. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться: он перестал глотать твердую пищу, появились гиперкинетические расстройства. Пациент переведен в реанимационное отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении состояние тяжелое. В сознании. Телосложение нормостеническое. Пониженного питания. Кожный и слизистый покровы влажные, бледно-розовые. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 150/80 мм рт. ст. Пульс 90 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Перистальтика выслушивается. Трансплантат пальпируется в левой подвздошной области, эластичный, безболезненный. Мочеиспускание самостоятельное. Диурез 1200 мл/сут. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 3.

Неврологический статус. Пациент в сознании, по шкале комы Глазго 15 баллов. Продуктивный контакт затруднен из-за речевых нарушений. Речь с грубой дизартрией. Носовой оттенок голоса (назолалия). Менингеальных знаков нет. Ориентирован правильно, заторможен, апатичен, сонлив. Простые команды выполняет. Эмоционально лабилен, быстро истощается. Слух не нарушен. Глазные щели D = S, двусторонний полуптоз. За молоточком не про-

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациента Н. на этапе амбулаторного наблюдения
Results of laboratory examination of patient N. at the outpatient follow-up stage

Параметр	Дата обследования в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского										
	27.08.2009	2.08.2010	19.05.2011	29.11.2012	28.11.2013	20.11.2014	29.10.2015	24.11.2016	24.07.2017	28.11.2018	5.08.2019
Диурез, мл/сут	1700	–	1800	1900	1800	1800	2100	2300	2200	–	1800
Креатинин крови, мкмоль/л	210	220	190	180	240	210	180	206	210	270	240
рСКФ, мл/мин	38	36	42	44	31	37	43	36	35	26	30
Мочевина крови, ммоль/л	9,2	11,1	9,7	10,5	11,6	12,1	12,4	10,8	9,2	18,2	17,8
Протеинурия, г/сут	1,6	–	0,6	1,2	0,5	1,8	1,2	0,6	1,1	–	0,4
Сывороточная концентрация такролимуса, нг/мл	6,4	6,5	8,4	4,9	5,4	6,6	7,6	8,5	7,3	7,6	6,5

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования пациента Н. при последней госпитализации**Results of laboratory examination of patient N. at the last hospitalization**

Показатель	При поступлении	При выписке
Содержание в крови		
Креатинин, мкмоль/л	241	205
рСКФ, мл/мин	30	37
Мочевина, ммоль/л	23,7	22,3
Такролимус, нг/мл	8,6	4,9
Альфа-амилаза, ед/л (норма 0–100)	153	69
Гемоглобин, г/л	119	126
Билирубин, мкмоль/л	15,1	9,8
АСТ, ед/л	22	17
АЛТ, ед/л	12	12
Щелочная фосфатаза, ед/л	177 (норма 0–258)	68 (норма 30–120)
Альбумин, г/л	41	45
Холестерин, ммоль/л	4,0	4,1
Осмолярность, мосмоль/л	291	282
Натрий, ммоль/л	141	138
Калий, ммоль/л	3,3	4,3
Кальций иониз., ммоль/л	1,14	1,17
Фосфор, ммоль/л	1,62	1,2
Прокальцитонин, нг/мл (норма 0–0,1)	0,2	–
Диурез, мл/сут	1200	2300
Суточная протеинурия, г	1,5	1,1

слеживается. Зрачки округлые, $D < S$. Фотореакции: прямая и содружественная, $OD = OS =$ живые. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глоточный рефлекс угнетен, поперхивание при глотании. Подъем плеч и поворот головы не нарушены. Двигательные функции: объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц рук $D = S = 5$ баллов, ног $D = S = 5$ баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук $D = S$, снижены; коленные $D = S$, снижены; ахилловы $D = S$, снижены. Патологические стопные знаки отсутствуют. Координация движений: пальцы – носовую пробу выполняют с выраженным крупноразмашистым тремором и мимопаданием, больше слева. Чувствительные нарушения отсутствуют.

Проводился дифференциальный диагноз между центральным понтинным миелинолизом и энцефалопатией Вернике. Отсутствие у пациента на протяжении всего заболевания гипонатриемии и гипоосмолярности крови, а также эффекта от пульс-терапии метилпреднизолоном (суммарно 3000 мг) сделали сомнительными диагноз центрального понтинного миелинолиза и аутоиммунный характер

данного состояния. Выполнена повторная МРТ головного мозга: в веществе головного мозга объемных образований не выявлено. В среднем мозге, в дорзальных отделах таламуса, в верхних ножках мозжечка и паравентрикулярно вокруг 4-го желудочка, а также в черве и передней доле обеих гемисфер мозжечка практически симметрично визуализируется зона патологического МР-сигнала – гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях, изоинтенсивного – на T1-взвешенных изображениях, без объемного воздействия на прилежащие структуры мозга. При выполнении диффузно-взвешенных изображений отмечается ограничение диффузии от 2 симметрично расположенных очагов в среднем мозге за счет отека. В белом веществе гемисфер большого мозга определяются множественные разнокалиберные очаги измененного МР-сигнала с достаточно четкими контурами, в максимальном измерении до 8 мм, с наклонностью к слиянию 2 боковых желудочков в зоне лейооареоза. Дислокации срединных структур нет. Все ликворопроводящие пути – базальные цистерны, желудочки мозга и наружное субарахноидальное пространство вдоль полушарий головного мозга и мозжечка – не расширены. Гипофиз не увеличен. Кранио-вертебральный переход сформирован правильно, миндалины мозжечка на уровне плоскости большого затылочного отверстия. Околоносовые синусы воздушны. Орбиты без патологических изменений. Заключение: МРТ-признаки энцефалопатии Вернике: двустороннее диффузное поражение среднего мозга, таламусов и мозжечка без объемного воздействия на прилежащие структуры мозга; очаговое поражение белого вещества, вероятно, является проявлением метаболической энцефалопатии (рис.).

На основании клинической симптоматики – наличие глазодвигательных нарушений, атаксии, изменений в психическом статусе и характерных МРТ-признаков поражения головного мозга, а также учитывая дебют заболевания, соответствующий тяжелому обострению хронического панкреатита, пациенту выставлен неврологический диагноз «энцефалопатия Вернике». Назначено лечение согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ [22]: внутримышечно тиамина гидрохлорид 300 мг/сут (10 дней), 200 мг/сут (10 дней), 100 мг/сут (1 мес.), затем перорально бенфотиамин 150 мг/сут, в течение 1 мес.; тиоктовая кислота 600 мг/сут, внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием в течение 1 мес.; внутримышечно пиридоксина гидрохлорид 100 мг/сут (10 дней), внутримышечно цианокабаламин 1000 мкг/сут (10 дней).

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, он стал активнее, началось восстановление зрения, улучшилась речь. Для продол-

жения лечения пациент переведен в неврологический стационар по месту жительства. Через полгода осмотрен в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: состояние удовлетворительное, неврологический статус без патологических изменений, функция почечного трансплантата остается сниженной и стабильной: мочевины крови 14,1 ммоль/л, креатинин крови 239 ммоль/л, рСКФ 30 мл/мин, суточная протеинурия 1,3 г, плазменная концентрация такролимуса 6,6 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, у нашего пациента в отдаленном – через 11 лет – посттрансплантационном периоде диагностирована энцефалопатия Вернике – тяжелое поражение головного мозга, обусловленное дефицитом тиамина. Известно, что последнее возникает не только при хроническом алкоголизме, которым наш пациент не страдает, но и при ряде других соматических заболеваний. В данном случае ведущим фактором риска развития энцефалопатии Вернике, скорее всего, явил-

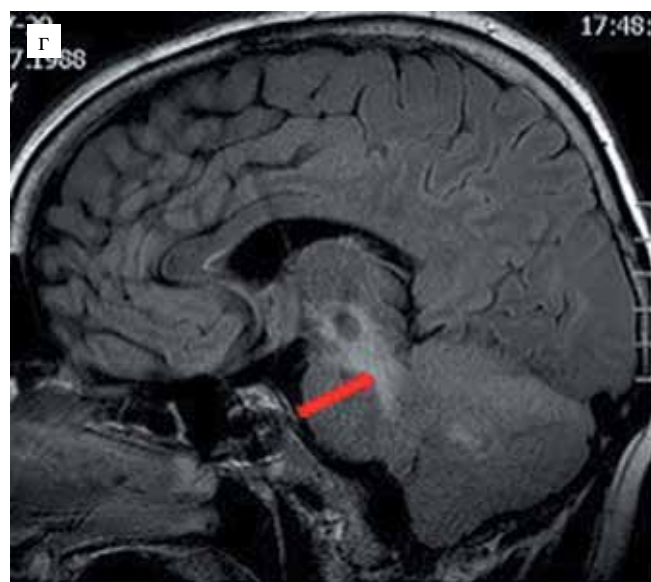
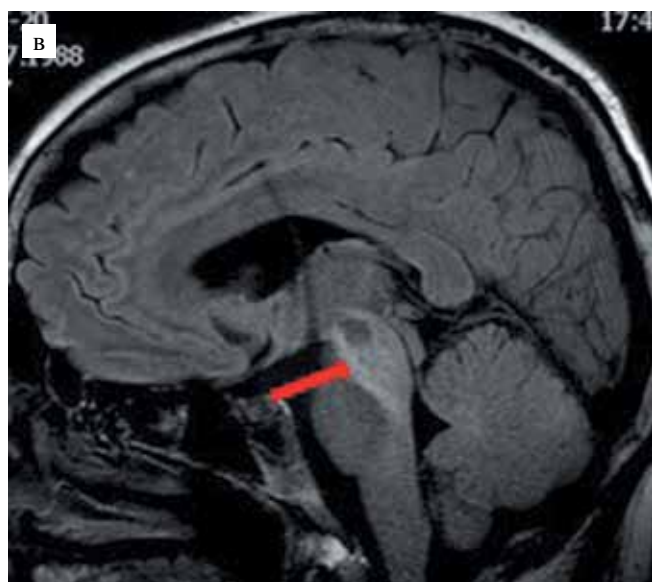
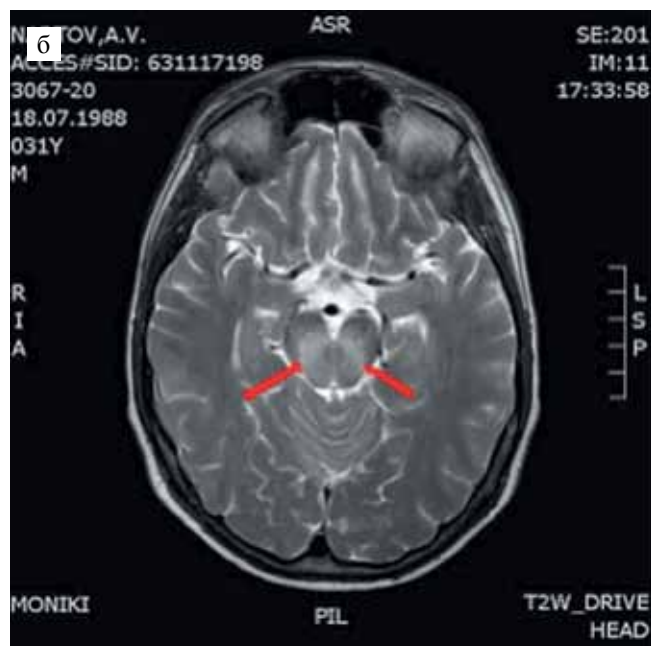
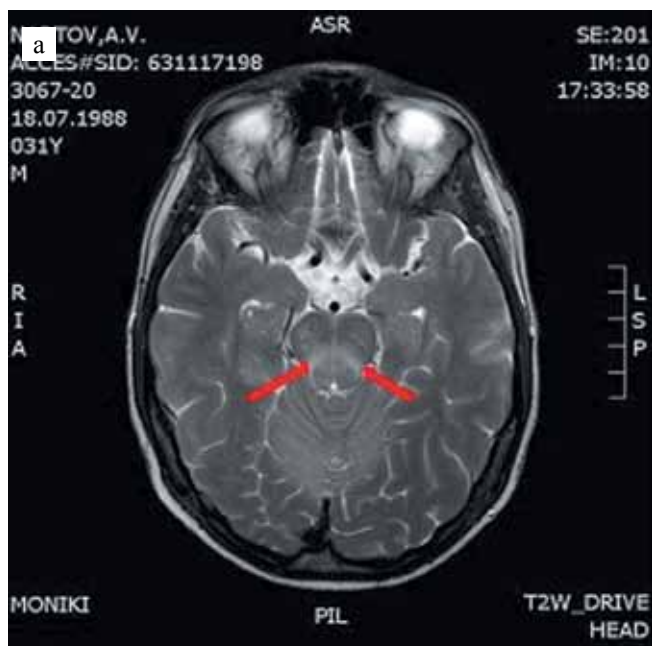


Рис. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга без контрастирования пациента Н.: а, б – Т2-взвешенные (аксиальные) изображения головного мозга; в, г – диффузно-взвешенные (сагитальные) изображения головного мозга. Симметричное повышение МР-сигнала от зоны среднего мозга и таламуса (показано стрелками)

Fig. Non-contrast enhanced magnetic resonance imaging of the brain of patient N.: а, б – T2-weighted (axial) images of the brain; в, г – diffusely weighted (sagittal) images of the brain. Symmetrical enhancement of the MR signal from the midbrain and thalamus (shown by arrows)

ся острый (обострение хронического) панкреатит, на что указывало повышение сывороточной амилазы и результат УЗИ поджелудочной железы. Возникшие вследствие панкреатита анорексия, многократная рвота и диарея стали причиной недостаточного поступления, избыточной экскреции тиамина и его истощения в организме. Случай неалкогольной энцефалопатии Вернике при панкреатите, осложненном тяжелыми метаболическими нарушениями, описан в литературе [23]. В свою очередь, появление панкреатита и гастроэнтерологических расстройств у нашего пациента могло быть связано с токсичностью такролимуса. Сообщается, что до 75% пациентов, принимающих данный ингибитор кальциневрина, имеют те или иные желудочно-кишечные нарушения [24]. У нашего пациента хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина имела длительную историю, она подтверждалась при повторной биопсии почечного трансплантата. Низкая комплаентность пациента, возможно, в силу молодости и/или далеко находящегося места жительства, привели к тому, что динамическое обследование пациента и наблюдение его нефрологом было нерегулярным. Можно предположить еще один механизм формирования дефицита тиамина у нашего пациента – это нарушение его фосфорилирования, протекающего с участием магния [25, 26]. Снижение сывороточной концентрации магния, связанное с торможением его канальцевой реабсорбции под влиянием ингибиторов кальциневрина, чаще встречается в раннем послеоперационном периоде, но возможно и в отдаленные сроки [27]. Однако определение сывороточного магния не относится к рутинному биохимическому исследованию и не было выполнено в данном случае.

Энцефалопатия Вернике у пациентов, не страдающих алкоголизмом, имеет в основном сложные клинические проявления и атипичное развитие заболевания [3, 5, 10, 11]. Наш пациент в этом плане оказался исключением. У него энцефалопатия Вернике проявилась классической триадой, описанной автором: глазодвигательными расстройствами, атаксией и психическими нарушениями, хотя эта триада встречается у трети–половины пациентов [1, 3, 11]. Именно классическая клиническая симптоматика, а также отсутствие эпизодов гипонатриемии на протяжении заболевания послужили основанием для диагноза энцефалопатии Вернике и исключения центрального pontинного миелинолиза. Верификация диагноза обычно осуществляется при нейровизуализации – МРТ головного мозга выявляет симметричное поражение медиального таламуса, что имело место у наблюдаемого нами пациента [5, 11]. Наконец, быстрая ответная реакция на парентеральное введение тиамина явилась дополнительным подтверждающим доказательством в пользу энцефалопатии Вернике.

Если своевременность диагностики энцефалопатии Вернике опирается на информированность, настороженность и знакомство клиницистов с предрасполагающими факторами и клинической симптоматикой заболевания, то его прогноз определяет как можно более раннее начало патогенетической терапии, т. е. адекватное введение тиамина. Задержка лечения или его отсутствие может привести к развитию психоза Корсакова или даже смерти [3, 5]. Важным моментом настоящего наблюдения как раз и явилась правильная диагностика энцефалопатии Вернике и немедленное назначение тиамина, что привело к хорошему результату – полному исчезновению неврологической симптоматики у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение – это первое описание энцефалопатии Вернике у пациента с трансплантированной почкой. Оно свидетельствует о сложности диагностики и сложности дифференциальной диагностики этой патологии с центральным pontинным миелинолизом, а также курабельности данного заболевания при правильной тактике ведения. Описанный случай подчеркивает важность настороженности в плане энцефалопатии Вернике при ситуациях, сопровождающихся значительными метаболическими расстройствами, которые зачастую встречаются при ХБП. Своевременная диагностика и правильно проведенное лечение позволят улучшить прогноз данного заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Wernicke C.* Die akute hämorrhagische polioencephalitis superior. Fischer Verlag, Kassel. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende 1881; II: 229–242.
2. *Campbell ACP, Russell WR.* Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. *Q J Med.* 1941; 10: 41–64.
3. *Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A.* Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: Pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol.* 2020 Sep; 38 (9): 809–820. doi: 10.1007/s11604-020-00989-3.
4. *Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García J-A, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC et al.* Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (6): 899–907. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.019.
5. *Semple D, Smyth R.* Oxford handbook of psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2013. 1057 p. doi: 10.1093/med/9780199693887.001.0001

6. Doğan İG, Altıokka GU, Türker F, Saka B, Bilgiç B, Orhan EK. Wernicke's encephalopathy due to non-alcoholic gastrointestinal tract disease. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018; 55 (4): 307–314. doi: 10.29399/npa.23010.
7. Mantero V, Rifino N, Costantino G, Farina A, Pozzetti U, Sciacco M et al. Non-alcoholic Beriberi, Wernicke encephalopathy and long-term eating disorder: Case report and a mini-review. *Eat Weight Disord.* 2021 Mar; 26 (2): 729–732. doi: 10.1007/s40519-020-00880-0. Epub 2020 Mar 4.
8. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 236: 84–93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
9. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72 (10): 774–779. doi: 10.1111/pcn.12735.
10. Yin H, Xu Q, Cao Y, Qi Y, Yu T, Lu W. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study of 17 Cases. *J Int Med Res.* 2019; 47 (10): 4886–4894. doi: 10.1177/0300060519870951.
11. Liu Y-L, Xiao W-M, Liang M-Q, Wu Z-Q, Wang Y-Z, Qu J-F, Chen Y-K. Clinical characteristics and magnetic resonance imaging findings in nine patients with nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2433–2441. doi: 10.2147/NDT.S217237.
12. Alizadeh L, Mostafavi Z, Jahanshahi A, Khani M, Nouri-Vaskeh M. Wernicke encephalopathy following gastrojejunostomy: A case report and review of the literature. *Turk J Emerg Med.* 2019; 19 (4): 154–156. doi: 10.1016/j.tjem.2019.08.001
13. Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, Wani M, Saleem T, Baba WN. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study from a tertiary care center in Northern India. *J Neurosci Rural Pract.* 2017; 8 (3): 401–406. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_14_17.
14. Xie B, Si Z-Z, Tang W-T, Qi H-Z, Li T. Wernicke encephalopathy in a patient after liver transplantation: A Case report. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (47): 8432–8436. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8432.
15. Di Giuliano F, Picchi E, Scaggiante J, Ferrante P, Misciasci T, Da Ros V et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and Wernicke encephalopathy in patient with acute graft-versus-host disease. *Radiol Case Rep.* 2019; 14 (8): 971–976. doi: 10.1016/j.radcr.2019.05.024.
16. Xue S, Yuan L, Cheng H-Y, Yin Y-M, Gu J-Y, Zhang W-J, Wang J-B. Four cases of Wernicke's encephalopathy following hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018; 26 (3): 880–885. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.03.042.
17. Chen G, Chen LM, Li XM. The 473rd case: Renal failure, abdominal pain, and mental abnormality. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020; 59 (1): 82–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.016.
18. Ueda K, Takada D, Mii A, Tsuzuku Y, Saito SK, Kaneko T et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol.* 2006; 10: 290–293. doi: 10.1007/s10157-006-0440-9.
19. Nakashima Y, Ito K, Nakashima H, Shirakawa A, Abe Y, Ogahara S et al. Wernicke's encephalopathy that developed during the introduction period of peritoneal dialysis. *Intern Med.* 2013; 52: 2093–2097. doi: 10.2169/internal-medicine.52.9427.
20. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. The case seizure, ophthalmoplegia, and amnesia in a peritoneal dialysis patient. *Kidney Int.* 2016; 90 (6): 1389–1390. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.015.
21. Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018; 26 (4): 302–304. doi: 10.1177/0218492318772693.
22. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (12): 1408–1418. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
23. Butt I, Ulloa N, Surapaneni BK, Kasmin F. Refeeding syndrome and non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: A clinical challenge. *Cureus.* 2019; 11 (7): e5156. doi: 10.7759/cureus.5156.
24. Данович ГМ. Иммуносупрессивные препараты и протоколы для трансплантации почки. *Трансплантация почки* / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 167–260. Danovich GM. Immunosuppressivnye preparaty i protokoly dlya transplantatsii pochki. *Transplantatsiya pochki* / Per. s angl. pod red. Ya.G. Moysyuka. M.: GEOTAR-Media, 2014: 167–260.
25. Sánchez-Larsen Á, Segura T, García-Muñozguren S, Peinado-Ródenas J, Zamarro J, Hernández-Fernández F. Cerebral Vasospasm and Wernicke encephalopathy secondary to adult cyclic vomiting syndrome: The role of magnesium. *BMC Neurol.* 2016; 16 (1): 135. doi: 10.1186/s12883-016-0660-x.
26. Coughlan JJ, Mross T, Wafer M, Liston R. Thiamine refractory Wernicke's encephalopathy reversed with magnesium therapy. *BMJ.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-218046.
27. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and acid-base disorders in renal transplant recipients. *Front Med.* 2018; 5: 261. doi: 10.3389/fmed.201800261

Статья поступила в редакцию 3.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 3.11.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-84-87

РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ НА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Д.А. Сайдулаев¹, В.С. Богданов¹, М.А. Петряев¹, А.А. Карташев¹, А.А. Жариков¹, С.В. Садовников¹, И.А. Милосердов^{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

Представлен клинический случай мочекаменной болезни трансплантированной почки. Пациенту с диагнозом «хроническая болезнь почек 5-й стадии» в исходе аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек после билатеральной нефрэктомии выполнена трансплантация почки со стентированием мочеточника трансплантата. Через 2 месяца после операции был выявлен камень в верхней трети мочеточника трансплантата, осложненный некрозом этого участка. Реконструктивно-пластическая операция на мочеточнике трансплантированной почки с удалением конкремента позволила добиться желаемого клинического эффекта.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уретероуретероанастомоз мочеточника, трансплантация почки, урология.

RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY ON THE URINARY TRACT OF A KIDNEY TRANSPLANT

D.A. Saydulaev¹, V.S. Bogdanov¹, M.A. Petryaev¹, A.A. Kartashev¹, A.A. Zharikov¹, S.V. Sadovnikov¹, I.A. Miloserdov^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

We present a clinical case of urolithiasis. A patient diagnosed with stage 5 chronic kidney disease due to autosomal dominant polycystic kidney disease after bilateral nephrectomy underwent kidney transplantation with ureteral graft stenting. Two months after the operation, a stone was found in the upper third of the ureteral graft, complicated by necrosis in this area. Reconstructive plastic surgery on the ureter of the transplanted kidney with removal of the ureteral stone achieved the desired clinical effect.

Keywords: urolithiasis, ureteroureteral anastomosis, kidney transplantation, urology.

ВВЕДЕНИЕ

К основным отдаленным урологическим осложнениям после трансплантации почки относят стриктуры мочеточника (3–12,6%) и развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат (5–20%) [1–3]. Мочекаменная болезнь трансплантированной почки – редкое урологическое осложнение,

встречающееся с частотой менее 1% [4], зачастую диагностируемое несвоевременно вследствие денервации почки.

Несмотря на увеличение возможностей чрескожной коррекции обструкций, остается определенная категория больных, требующих открытого хирургического вмешательства. Показанием к операции является сужение просвета на значительном участке,

Для корреспонденции: Сайдулаев Джабраил Азизович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 750-00-85. E-mail: sdzhabrail@yandex.ru

Corresponding author: Dzhabrail Saydulaev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 750-00-85. E-mail: sdzhabrail@yandex.ru

полная облитерация мочеточника или техническая невозможность чрескожного устранения препятствий оттоку мочи. У ряда пациентов с помощью эндоскопических методов и открытого оперативного вмешательства не удается восстановить адекватный пассаж мочи из трансплантата. Такие больные вынуждены жить с нефростомическим дренажом, что часто может привести к рецидивирующему течению пиелонефрита и преждевременной потере функции трансплантата, а также социальной дезадаптации.

В посттрансплантационном периоде при obstructивной уропатии в случае неэффективности дренирования почки с последующим антеградным/ретроградным бужированием и стентированием мочеточника трансплантата применяют реконструктивные оперативные вмешательства на мочевыводящих путях трансплантированной почки открытым или лапароскопическим методами [5–7]. Учитывая частоту встречаемости и тяжесть урологических осложнений у реципиентов трансплантированной почки, в настоящее время разрабатываются различные методы профилактики и коррекции урологических осложнений как на этапе подготовки пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности к операции, так и в посттрансплантационном периоде [8].

ИСХОДНЫЕ ДАННЫЕ РЕЦИПИЕНТА

Пациент Т., 1975 г. р., с эпизодами повышения артериального давления, в 1991 году поступил в клинику с диагнозом «мочекаменная болезнь, камни почек». При обследовании выявлены множественные кисты почек, диагностирована аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. В дальнейшем отмечались обострения хронического пиелонефрита, постепенное нарастание почечной недостаточности. В 2002 году диагностирована терминальная стадия хронической болезни почек, начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом.

В августе 2019 года в связи с рецидивами хронического пиелонефрита выполнена лапароскопическая билатеральная нефрэктомия. Пациент включен в лист ожидания трансплантации почки от посмертного донора.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

В августе 2020 года была выполнена трансплантация левой почки от посмертного донора в правую подвздошную область со стентированием мочеточника трансплантата. В качестве иммуносупрессивной терапии получал такролимус, эверолимус, метилпреднизолон. В послеоперационном периоде отмечена отсроченная функция трансплантата. Длительное время сохранялась олигурия, уровень азотемии снижался крайне медленно. По данным чрескожной пункционной биопсии трансплантата

причинами дисфункции трансплантата стали острый канальцевый некроз, нефросклероз 50%. На фоне проводимой терапии на 23-и сутки после трансплантации водовыделительная функция трансплантата восстановлена, отмечено снижение уровня креатинина и мочевины. Выполнено 11 сеансов гемодиализа. На 43-и сутки отмечено восстановление функции трансплантата.

ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

Через 2 месяца после трансплантации почки пациент обратился с жалобами на боли в области трансплантата почки, снижение диуреза. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) почечного трансплантата чашечно-лоханочная система (ЧЛС) умеренно расширена (почечная лоханка 20 мм, чашечки 5–7 мм). В проекции лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) и верхней трети мочеточника визуализируется гиперэхогенное образование с четкой акустической тенью. Выполнена рентгено-спиральная компьютерная томография (РСКТ) с контрастированием, на серии снимков визуализирован конкремент в области ЛМС, экстравазация контрастного вещества в забрюшинное пространство (рис. 1). В результате обследования диагностированы мочекаменная болезнь трансплантированной почки, камень верхней трети мочеточника трансплантата, некроз мочеточника трансплантата, мочево́й затек.

Для восстановления адекватной уродинамики было принято решение о необходимости выполнения реконструктивной операции.

Под эндотрахеальным наркозом выполнена ревизия забрюшинного пространства. Отмечалось незначительное подтекание светло-желтой жидкости (моча), взят посев, анализ на электролиты (калий 9,5 ммоль/л). При ревизии раны отмечен дефект мочеточника трансплантата протяженностью 2 см с наличием в нем конкремента. Конкремент удален (рис. 2).

Выполнена резекция некротизированного участка мочеточника трансплантата. Принято решение о формировании уретероуретероанастомоза мочеточника трансплантата по типу «конец в конец». Проксимальный и дистальный концы мочеточника интубированы мочеточниковым стентом № 7СН (рис. 3). Сформирован циркулярный анастомоз монофиламентной нитью 5/0.

РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

В первые сутки после операции было отмечено уменьшение отделения мочи по уретральному катетеру, увеличение количества отделяемого (моча) по страховочному дренажу. По данным УЗИ скопления жидкости вокруг трансплантата не было, ЧЛС не расширена. На основании вышеизложенного диагностирована несостоятельность уретероурете-

роанастомоза. Принято решение о необходимости дренирования ЧЛС нефростомической трубкой.

Под УЗ-контролем выполнена чрескожная пункционная нефростомия почечного трансплантата. По нефростомическому дренажу отмечено поступление окрашенной в розовый цвет мочи в среднем темпе.

На третьи сутки после операции страховочный дренаж был удален в связи с отсутствием отделяемого. На 14-е сутки пациент выписан из стационара с нефростомическим дренажом (креатинин 250 мкмоль/л; мочевины 23,4 ммоль/л) для восстановления функции почечного трансплантата.



Рис. 1. РСКТ с внутривенным контрастированием (урографическая фаза): а – прямая проекция; б – боковая проекция

Fig. 1. X-ray CT with intravenous contrast enhancement (urographic phase): а – frontal view; б – lateral view

На 30-е сутки пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России для выполнения антеградной пиелоуретерографии почечного трансплантата.

При контрольной антеградной пиелоуретерографии почечного трансплантата экстравазации контрастного вещества не получено, пассаж последнего в мочевой пузырь своевременный. Удален нефростомический дренаж. При контрольном УЗИ на фоне дренирования ЧЛС мочеточниковым стентом расширения не отмечалось.

Через 7 дней после удаления нефростомического дренажа выполнена цистоскопия, удален внутренний стент мочеточника.

При контрольном УЗИ почечного трансплантата расширения ЧЛС не наблюдается, скоростные показатели кровотока в трансплантате удовлетворительные. Уродинамических нарушений не выявлено. Азотемия на момент выписки: креатинин – 130 мкмоль/л, мочевины – 12,4 ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

В интра- и послеоперационном периоде у пациента не было данных о наличии конкремента в ЧЛС трансплантата. Клиника острой почечной колики у реципиентов почки невозможна из-за денервации почечного трансплантата. По причине отсутствия клинических проявлений диагностика данных случаев может быть отсрочена, что, в свою очередь, приводит к длительной обструкции мочевыводящих путей, ведущей к нарушению уродинамики, дисфункции трансплантата, некрозу и перфорации мочеточника трансплантата.



Рис. 2. Конкремент, извлеченный из мочеточника трансплантата

Fig. 2. Ureteral stone removed from the ureter graft

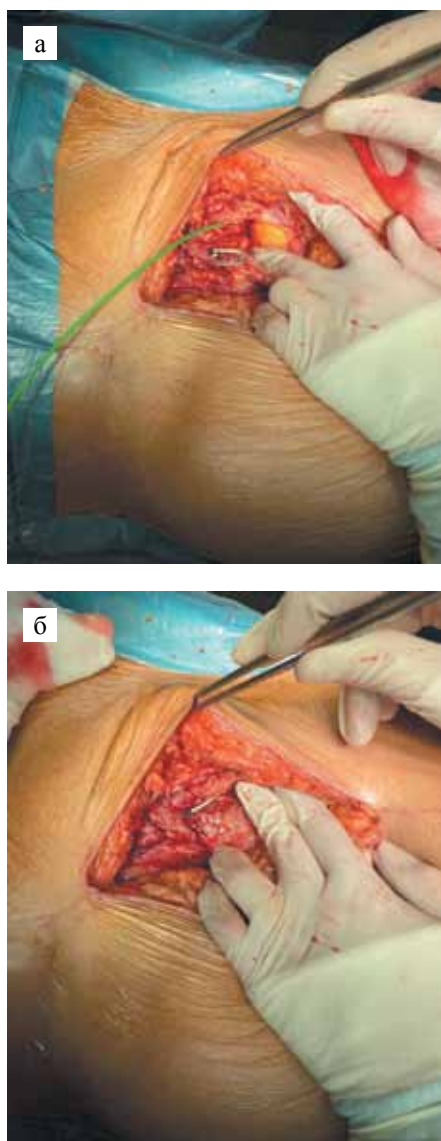


Рис. 3. Резекция некротизированного участка мочеточника, формирование уретероуретероанастомоза мочеточника трансплантата: а – формирование проксимальной части стента; б – формирование дистальной части стента

Fig. 3. Resection of the necrotic part of the ureter, formation of ureteroureteral anastomosis of the ureteral graft: a – shaping the proximal stent part; б – shaping the distal stent part

Ввиду ранее выполненной билатеральной нефруретерэктомии в связи с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и рецидивирующими атаками пиелонефрита использование собственного мочеточника реципиента было невозможным. Единственными способами восстановления адекватного пассажа мочи из трансплантата было формирование уретероуретероанастомоза со стентированием мочеточника трансплантата либо постоянное дренирование трансплантата нефростомической трубкой.

Вследствие наличия конкремента на границе ЛМС и верхней трети мочеточника трансплантата с мочевым затеком было принято решение выполнить реконструктивно-пластическую операцию на собст-

венных мочевых путях почечного трансплантата. При этом для предоставления возможности заживления уретероуретероанастомоза был использован нефростомический дренаж.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика формирования уретероуретероанастомоза в верхней трети мочеточника трансплантата со стентированием и разгрузкой чашечно-лоханочной системы нефростомическим дренажом может быть использована при перфоративном повреждении мочеточника трансплантированной почки при отсутствии возможности использования мочеточника собственных почек. Достигнутый клинический эффект показывает, что хирургическая тактика выбрана верно, и позволяет рекомендовать предложенный метод для лечения редкого урологического осложнения после трансплантации почки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kayler L, Kang D, Molmenti E, Howard R. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc.* 2010; 42 (5): 1413–1420.
2. Lempinen M, Stenman J, Kyllönen L, Salmela K. Surgical complications following 1670 consecutive adult renal transplantations: A single center study. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2015; 104: 254–259.
3. Palazzetti A, Oderda M, Dalmaso E, Falcone M, Bosio A, Sedigh O et al. Urological consequences following renal transplantation: a review of the literature. *Urologia.* 2015; 82 (4): 211–218. doi: 10.5301/uro.5000132.
4. Branchereau J, Karam G. Management of urologic complications of renal transplantation. *European Urology Supplements.* 2016; 15: 408–414. doi: 10.1016/j.eursup.2016.08.001.
5. Lucas JW, Ghiraldi E, Ellis J, Friedlander JJ. Endoscopic management of ureteral strictures: an update. *Current Urology Reports.* 2018; 19 (4): 24.
6. Ooms LSS, Moelker A, Roodnat JJ et al. Antegrade balloon dilatation as a treatment option for posttransplant ureteral strictures: case series of 50 patients. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2018; 16 (2): 150–155.
7. Ozkaptan O, Sevinc C, Balaban M, Karadeniz T. Minimally invasive approach for the management of urological complications after renal transplantation: single center experience. *Minerva Urologica e Nefrologica.* 2018; 70 (4): 422–428. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03078-3.
8. Choate HR, Mihalko LA, Choate BT. Urologic complications in renal transplants. *Transl Androl Urol.* 2019; 8 (2): 141–147. doi: 10.21037/tau.2018.11.13.

Статья поступила в редакцию 23.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 23.04.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-88-94

СЛУЧАЙ ВНУТРИПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С ЦИРРОЗОМ

А.Р. Шералиев, А.А. Поликарпов, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.А. Гранов
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На сегодняшний день единственным эффективным способом лечения пациентов с циррозом является трансплантация печени. В связи с отсутствием других эффективных, альтернативных методов терапии поиск и разработка новых технологий лечения является актуальной проблемой. Развитие клеточных технологий перспективно для использования в клинической практике. На примере данного наблюдения показана безопасность и эффективность технологии клеточной терапии для продленного нахождения пациентки с циррозом в листе ожидания трансплантации печени. После внутривенного введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга отмечена стабилизация цирроза печени по шкалам CTP, MELD-Na на протяжении 22 мес. наблюдения, что позволило дождаться донорского органа и успешно выполнить трансплантацию печени.

Ключевые слова: мононуклеарные клетки аутологичного костного мозга (МНК), клеточная терапия, стволовые клетки, внутривенное введение, костный мозг, портофлоуметрия, цирроз печени, трансплантация печени.

A CASE REPORT ON INTRAPORTAL INJECTION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELLS AND LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH CIRRHOSIS

A.R. Sheraliev, A.A. Polikarpov, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.A. Granov
Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg,
Russian Federation

To date, liver transplantation remains the only effective treatment for patients with cirrhosis. Due to lack of other effective, alternative therapeutic methods, the search and development of new treatment technologies is problem number one. The development of cellular technologies is promising for use in clinical practice. Using this observation as an example, the safety and efficacy of cell therapy technology for prolonged stay on the liver transplant waiting list by a patient with cirrhosis is shown. After intraportal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells, liver cirrhosis stabilized on the CTP and MELD-Na scales for 22 months of observation, which allowed the patient to wait for an organ and successfully undergo liver transplantation.

Keywords: autologous bone marrow-derived mononuclear cells, cell therapy, stem cells, intraportal injection, bone marrow, portal flowmetry, liver cirrhosis, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – терминальное состояние хронического заболевания, вызванного различными этиологическими факторами, сопровождающегося

тяжелым воспалением, некрозом гепатоцитов и фиброзом печени. Это состояние необратимо прогрессирует, приводит к декомпенсации и смерти [1–3]. В настоящее время единственным радикальным спо-

Для корреспонденции: Шералиев Аслан Рахимджонович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел. (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Corresponding author: Aslan Sheraliev. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation.
Phone: (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

собом лечения ЦП является ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [4–6].

Однако в Российской Федерации, как и в других странах, существует значительный дефицит донорских органов, и как следствие, увеличение числа пациентов в листе ожидания [7, 8].

Таким образом, в условиях ограниченности трансплантологической помощи и отсутствия эффективных лекарственных препаратов, повышающих синтетическую функцию печени, актуальным является поиск и разработка новых технологий терапии и поддержки пациентов с конечной стадией заболевания печени. Данная проблема актуальна, в том числе и для пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП. По данным ресурса clinicaltrials.gov, на 2020 г. зарегистрировано 104 (26 завершённых) клинических исследований с применением стволовых клеток (СК) в лечении заболеваний печени. Однако данные литературы по способу введения СК при ЦП противоречивы [9–12]. Авторами описаны как упрощённый вариант введения – в периферическую вену, так и внутриаартериальный, внутрипортальный путь введения. В нашем наблюдении у пациентки с терми-

нальной стадией ЦП было апробировано интрапортальное введение СК для достижения повышенной концентрации в печени.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка, 54 года, в июле 2015 г. с диагнозом «криптогенный гепатит, ЦП» включена в лист ожидания трансплантации печени ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова». В ходе наблюдения в листе ожидания получала стандартную медикаментозную терапию (гепатопротекторы, диуретики), при этом функция печени прогрессивно ухудшалась.

В 2017 г. в ходе планового визита предложена внутриаартериальная инфузия моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. Предварительно получено разрешение локального этического комитета клиники. После подписания информированного согласия пациентка обследована (табл. 1). Оценен исходный статус больной: Child-Turcotte-Pugh – класс B, MELD-Na – 15 баллов. Выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки, живота, таза с контрастным усилением, оценены

Таблица 1

Оценка клинико-лабораторных результатов крови в динамике на протяжении первых 12 месяцев наблюдения

Assessment of complete blood count and biochemistry panel results during the first 12 month of follow-up

Показатель	До лечения	2 мес.	4 мес.	6 мес.	8 мес.	10 мес.	12 мес.	Единицы измерения
Лейкоциты	4,29	4,08	4,59	4,29	4,64	4,67	4,41	10 ⁹ /л
Эритроциты	3,9	4,14	4,49	4,6	4,78	4,63	4,32	10 ¹² /л
Гемоглобин	109	113	127	127	131	128	135	г/л
Гематокрит	33,1	34,4	38,8	38,9	38,3	39,4	37,1	%
Тромбоциты	88	77	83	101	104	95	105	10 ⁹ /л
Нейтрофилы, абс.	2,27	2,14	2,65	2,52	2,75	2,62	2,51	10 ⁹ /л
Лимфоциты, абс.	1,29	1,15	1,15	0,98	1,15	1,22	1,04	10 ⁹ /л
Моноциты, абс.	0,46	0,57	0,6	0,57	0,5	0,61	0,51	10 ⁹ /л
Эозинофилы, абс.	0,21	0,18	0,15	0,18	0,2	0,17	0,29	10 ⁹ /л
Базофилы, абс.	0,06	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	10 ⁹ /л
Глюкоза	5,55	5,42	5,43	5,95	5,57	6,97	5,26	ммоль/л
Мочевина	2,7	3,3	3,9	3,6	3,8	4,3	4,5	ммоль/л
Креатинин	54	49,2	53,1	50,6	53,8	57,8	66,1	мкмоль/л
Билирубин общий	50	38,6	40,8	37,9	34,3	40,2	37,7	мкмоль/л
Билирубин прямой	28,4	20,2	20	17,9	16,7	16,6	15,5	мкмоль/л
АСТ	41	46	49	38	35	37	37	ед/л
АЛТ	17	23	24	19	14	16	19	ед/л
Щелочная фосфатаза	223	196	232	237	228	191	213	ед/л
Калий	3,7	4,3	4,2	4,2	4,3	4,2	4,6	ммоль/л
Натрий	141	139	142	140	137	139	142	ммоль/л
Общий белок	74	71	75	72	70	72	78	г/л
Альбумин (ALB)	31	31	33	33	32	33	34	г/л
Протромбин по Квику	53	56	57	53	58	56	55	%
Протромбиновое время	18,4	17,8	17,7	18,2	17,2	17,5	18,8	с
МНО	1,55	1,49	1,48	1,55	1,44	1,48	1,53	

сосуды печени. На томограммах асцита, тромбоза портальной вены не наблюдалось. Оценено исходное качество жизни реципиента по опроснику SF-36. Результаты физического и психологического здоровья – 45,14 и 41,55 балла соответственно. На основании полученных данных установлено, что у пациентки нет противопоказаний согласно критериям включения (цирроз печени) и исключения (отсутствие злокачественного новообразования, тромбоза воротной вены, активной бактериальной, вирусной инфекции) к процедуре клеточной терапии (патент РФ RU2671560 C1 от 02.11.2018).

В последующем в условиях операционной под общей анестезией методом билатеральной трепан-аспирации из заднего гребня подвздошной кости выполнена аспирация аутологичного костного мозга

при помощи иглы 4G × 70 mm (TSUNAMI MEDICAL, Italy) в объеме 256 мл.

После процедуры получения костного мозга аспират отправлен в трансфузиологическом пакете в условиях термоконтейнера в лабораторию, где осуществлен процесс изоляции моноклеарных клеток (МНК) при помощи автоматизированного сепаратора Maco Press Smart (Maco Pharma, France). Получено 51,8 мл суспензии МНК. Далее проводился качественный анализ МНК и популяции гемопоэтических клеток с оценкой их жизнеспособности при помощи проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter, USA). Результат представлен на рис. 1. В качестве среды для МНК использовался раствор NaCl 0,9%, раствора 20% человеческого альбумина, 2500 ЕД раствора гепарина. Клетки ресуспензированы до конечного объема 93,8 мл.

Через 2,5 часа после получения МНК в рентген-операционной под местной анестезией при помощи ультразвуковой и рентгенонавигации выполняли пункцию воротной вены (ВВ) иглой 22G (Cook Medical, USA). После удаления мандрена и получения из просвета иглы крови на G-образном проводнике 0,35" (Starter, Boston, USA) установили дилатационный катетер размером 4 F (1 F = 0,33 мм, Cook Medical, USA) и выполнили ангиографию из ствола v. portae с 15–20 мл водорастворимого контрастного препарата (Omnipaque 350, Nycomed, USA). Далее на металлическом проводнике (Storq, Cordis, USA) установили прямой аортальный катетер с боковыми отверстиями 5 F (Cook Medical, USA). Учитывая наличие коллатералей, обусловленных портальной гипертензией, до введения суспензии клеток выполняли портофлуометрию автоматическим инъектором с 15–20 мл водорастворимого контрастного препарата. Инъекция производилась со скоростью 0,5; 0,8; 1,0 и 1,5 мл/с для определения оптимальной скорости селективной перфузии сегментарных ветвей ВВ. При скорости введения 0,5 мл/с сегментарные ветви ВВ не визуализировались, контрастное вещество сбрасывалось по внепеченочным коллатералям ВВ. При скорости введения 0,8 мл/с достигнуто равномерное контрастирование всех сегментарных ветвей портальной вены и отмечено отсутствие кровотока по коллатералям (рис. 2). Суспензия МНК объемом 93,8 мл введена с уровня бифуркации портальной вены со скоростью 0,8 мл/с без потери клеток по коллатералям. Пункционный канал пломбирован гемостатической губкой с последующим удалением катетера и фиксацией асептической повязки.

После завершения операции выполнено ультразвуковое исследование, по данным которого исключено кровотечение в месте манипуляции. В раннем послеоперационном периоде в ходе наблюдения за

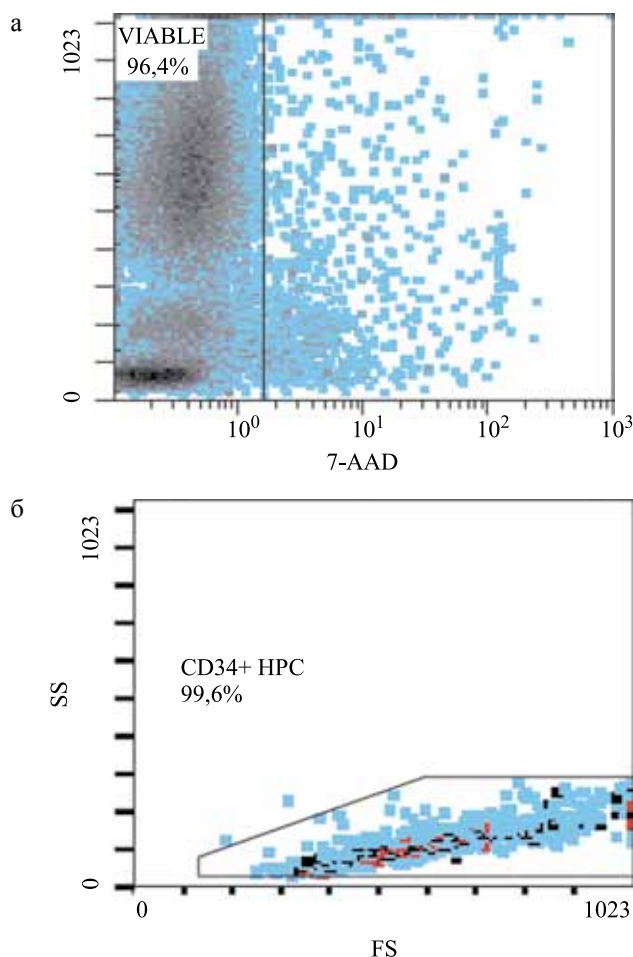


Рис. 1. Результат оценки жизнеспособности суспензии МНК при помощи проточной цитофлуориметрии: а – жизнеспособность всех МНК 96,4%; б – жизнеспособность гемопоэтических стволовых клеток (CD34⁺) в суспензии МНК 99,6%

Fig. 1. Result of MNC suspension viability assessment by flow cytometry: а – viability of all MNC is 96.4%; б – viability of hematopoietic stem cells (CD34⁺) in MNC suspension is 99.6%

пациентом осложнений и клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было. После 48 часов госпитального наблюдения и контрольных анализов крови больная выписана.

Далее каждые 2 месяца оценивались показатели функции печени по шкалам MELD – Na, СТР (табл. 2), качество жизни в динамике (табл. 3).

За 22 месяца наблюдения у больной улучшились функциональные показатели печени – снижение уровня общего билирубина и печеночных трансаминаз, увеличилась концентрация альбумина в сыворотке крови. Достигнута стабилизация степени печеночной недостаточности согласно шкалам СТР (7 баллов) и MELD-Na (14 баллов). Улучшились показатели качества жизни пациентки согласно опроснику SF-36 (физическое здоровье – 56,44 балла, психическое здоровье – 53,25 балла).

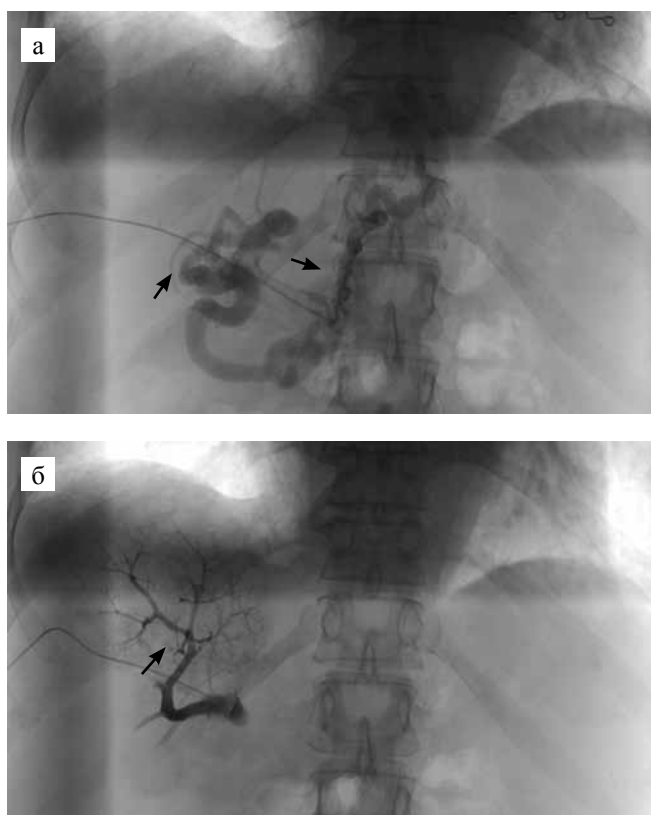


Рис. 2. Ангиограммы пациентки: а – портограмма с введением контрастного вещества со скоростью 1 и 1,5 мл/с: визуализировались ствол и коллатерали ВВ (черные стрелки); б – портограмма с введением контрастного вещества со скоростью 0,8 мл/с: получена перфузия только сегментарных ветвей ВВ (оптимальная скорость)

Fig. 2. Angiograms of the patient: a – portogram with contrast agent injection at the rate of 1 mL/sec and 1.5: the portal vein trunk and collaterals were visualized (black arrows); б – portogram with contrast agent injection at a rate of 0.8 mL/sec: only the portal vein segmental branches were perfused (optimal speed)

При морфологической оценке до введения клеток отмечена выраженная лейкоцитарная инфильтрация, воспаление, количество двуядерных клеток составило 12 клеток/мм², митозов не обнаружено (рис. 3). По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования экспрессия маркера Ki67 составила 2%, альфа-фетопротейн не экспрессировался.

Через 2 месяца после применения клеточной терапии выполнена повторная трепан-биопсия печени из этого же сегмента с последующей морфологической и ИГХ-оценкой (рис. 4). Отмечено снижение воспалительной инфильтрации, существенное увеличение количества двухъядерных клеток – с 12 до 19 клеток/мм². Митозов не обнаружено. Экспрессия Ki67 – 3% (без существенной динамики), альфа-фетопротейн не экспрессировался.

По истечении 22 месяцев наблюдения после введения МНК пациенту выполнена ОТП от посмертного донора по методике имплантации Piggy back с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены реципиента.

Таблица 2

Оценка в динамике тяжести печеночной недостаточности по шкалам MELD-Na и СТР
Assessment of liver failure based on MELD-Na and CTP scales

Период наблюдения	MELD-Na, баллы	Child-Turcotte-Pugh, баллы
До лечения	15	Класс В – 8
2 мес.	14	Класс В – 8
4 мес.	15	Класс В – 8
6 мес.	14	Класс В – 7
8 мес.	14	Класс В – 7
10 мес.	14	Класс В – 7
12 мес.	15	Класс В – 8
18 мес.	14	Класс В – 7
22 мес.	14	Класс В – 7

Таблица 3

Оценка качества жизни в динамике (опросник SF-36)

Quality of life assessment (SF-36 questionnaire)

Период наблюдения	Физическое здоровье	Психическое здоровье
До лечения	45,14	41,55
1 мес.	47,00	45,00
4 мес.	50,53	48,48
8 мес.	54,43	52,09
12 мес.	54,77	39,78
18 мес.	51,10	46,11
22 мес.	56,44	53,25

В посттрансплантационном периоде осложнений не отмечено. Функция трансплантата удовлетворительна. Пациентка жива и регулярно наблюдается в амбулаторном центре трансплантации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным радикальным способом лечения пациентов с ЦП остается ОТП. Длительное ожидание донорского органа сопровождается смертностью пациентов в листе ожидания. Пациенты до ОТП с целью коррекции функции печени получают только медикаментозную терапию. Отсутствие конкурентной эффективной терапии подталкивает к поиску

других способов решения данной проблемы. Наиболее вероятным методом снижения смертности от печеночной недостаточности могут послужить технологии регенеративной медицины и клеточной терапии.

В ходе клинических испытаний на ограниченной выборке пациентов была доказана безопасность и эффективность применения СК при ЦП [11–14]. Однако в процессе терапии СК КМ человека перед исследователями возникают три главных вопроса: способ получения СК, путь введения – доставки и выбор популяции клеток для достижения лучшего терапевтического эффекта.

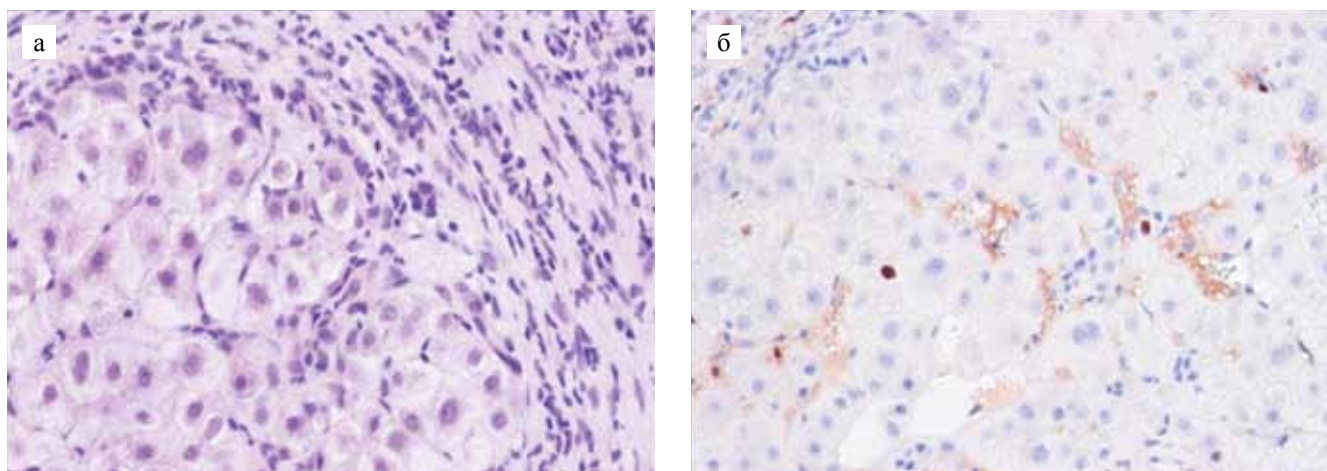


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптатов печени до введения МНК: а – лейкоцитарная инфильтрация, воспаление; б – ИГХ, экспрессия маркера Ki67 – 2%, альфа-фетопротеин не экспрессировался

Fig. 3. Histological examination of liver biopsies before MNC infusion: а – infiltration by WBC, inflammation; б – IHC, expression of the Ki67 marker – 2%, alpha-fetoprotein was not expressed

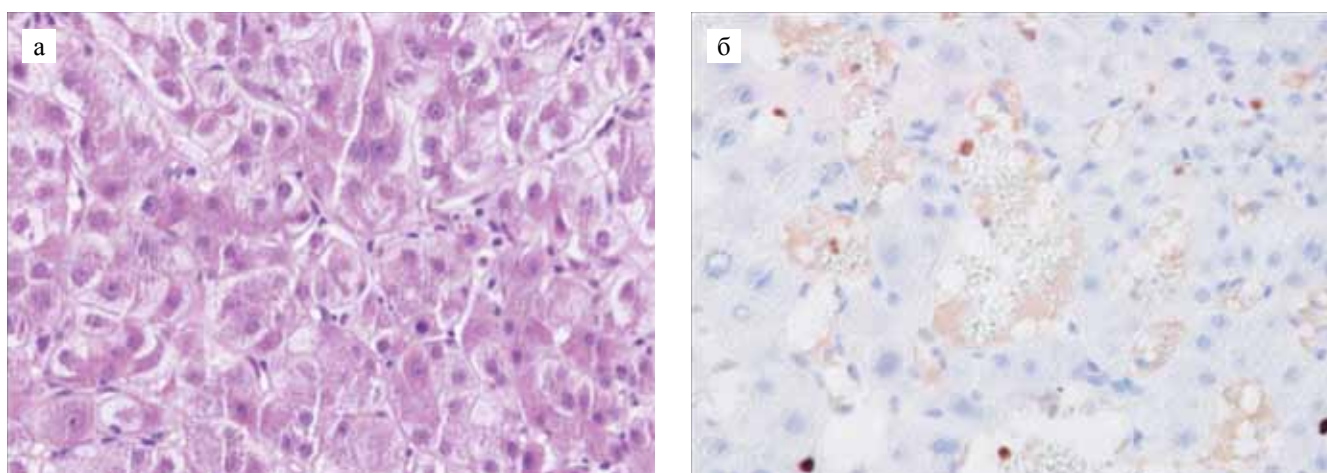


Рис. 4. Гистологическое исследование биоптатов печени после введения МНК (2 мес.): а – уменьшение лейкоцитарной инфильтрации, увеличение количества двуядерных клеток (19 клеток/мм²); б – ИГХ, экспрессия маркера Ki67 – 3%, альфа-фетопротеин не экспрессировался

Fig. 4. Histological examination of liver biopsies after MNC infusion (2 months): а – infiltration by WBC and inflammation decreased, the number of binucleated cells increased (19 cells/mm²); б – IHC, expression of the Ki67 marker – 3%, alpha-fetoprotein was not expressed

В нашем случае источником СК служили МНК, полученные из аутологичного костного мозга пациентки с ЦП. Аппаратная сепарация МНК позволила получить суспензию клеток с высокой жизнеспособностью.

По результатам обзора литературы, ранее авторами не детализировалась и не обосновывалась скорость введения клеток и преимущества портального пути введения при наличии венозных коллатералей [15–18].

В представленном клиническом случае мы продемонстрировали методику портофлоуметрии, позволяющую предотвратить потерю суспензии клеток по порто-системным венозным коллатералям при введении через ВВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробированная технология клеточной терапии безопасна и позволяет улучшить лабораторные показатели печеночной функции и стабилизировать течение ЦП по прогностическим шкалам СТР (от 8 до 7 баллов), MELD-Na (от 15 до 14 баллов) в процессе нахождения в листе ожидания ОТП.

Исследование по целевой доставке суспензии клеток в печень при портальном способе введения позволяет сделать вывод о необходимости персонализированного подхода в применении технологии клеточной терапии. Дальнейшее рандомизированное исследование на увеличенной выборке пациентов представляет большой научный интерес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Александров ВН, Камилова ТА, Калюжная ЛИ, Кривенцов АВ, Фирсанов ДВ, Чирский ВС и др. Клеточная терапия цирроза печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014; 1 (45): 197–202. Alexandrov VN, Kamilova TA, Kalyuzhnaya LI, Kriventsov AV, Firsanov DV, Chirsky VS et al. Cell therapy in liver cirrhosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 1 (45): 197–202. (In Russ.).
2. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Сиволоп ЮП, Луньков ВД, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (6): 20–40. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27 (6): 20–40. (In Russ.). doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
3. Goldberg D, Ditch IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017; 152 (5): 1090–1099. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003.
4. Гранов АМ, Гранов ДА, Жеребцов ФК, Герасимова ОА, Боровик ВВ, Осовских ВВ и др. Трансплантация печени в РНЦПХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 11–16. Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV et al. Liver Transplantation. A Single Center Experience of 100 Cases. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (4): 11–16. (In Russ.).
5. Готье СВ. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 7 (2): 93–95. Gautier SV. Liver Transplantation in Russia: 25-year experience and current solutions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 7 (2): 93–95. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-93-95.
6. Pais R, Barritt 4th AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *Journal of hepatology*. 2016; 65 (6): 1245–1257. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033.
7. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 7–22. Gautier SV, Moysyuk YG, Khomyakov SM. Organ Donation and Transplantation in the Russian Federation in 2014 7th Report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 7–22. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-7-22.
8. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018. 20 (2): 6–28. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ Donation and Transplantation In Russian Federation In 2017 10th Report of the National Registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 6–28. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28.
9. Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I et al. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol*. 2006; 34: 1583–1587. doi.org/10.1016/j.exphem.2006.06.012.

10. Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C et al. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Liver Failure Patients Caused by Hepatitis B: Short-Term and Long-Term Outcomes. *Hepatology*. 2011; Sept: 820–828. doi.org/10.1002/hep.24434.
 11. Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than NN, Moore J et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 25–36. doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30326-6.
 12. Chung SJ, Lee TY, Lee YH, Baik K, Jung JH, Yoo HS et al. Phase I Trial of Intra-arterial Administration of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Multiple System Atrophy. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-62544/v1.
 13. Feng Y, Wang AT, Jia HH, Zhao M, Yu H. A Brief Analysis of Mesenchymal Stem Cells as Biological Drugs for the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF): Safety and Potency. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2020; 15 (3): 202–210. doi.org/10.2174/1574888X15666200101124317.
 14. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T et al. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regenerative Therapy*. 2017; 6: 52–64. doi.org/10.1016/j.reth.2016.12.001.
 15. Am Esch JS 2nd, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW et al. Portal Application of Autologous CD133+ Bone Marrow Cells to the Liver: A Novel Concept to Support Hepatic Regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23: 463–470. doi.org/10.1634/stemcells.2004-0283.
 16. Levicar N, Pai M, Habib NA, Tait P, Jiao LR, Marley SB et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+cells in patients with chronic liver disease. *Cell Proliferation*. 2008; 41: 115–125.
 17. Mahmoud SZ, Abdo EF, Helal SR, Eldien HS, Abdelawab D, Abd-Elkader AS. Clinical and laboratory outcomes of stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis: single-arm pilot trial. *Journal of Current Medical Research and Practice*. 2019; 4 (1): 44. doi: 10.4103/JCMRP.JCMRP_30_18.
 18. Коткас ИЕ. Изменение гемодинамики печени после ее резекции на фоне применения клеточных технологий. *Медицина и здравоохранение в современном обществе: сборник*. 2020: 38. Kotkas IE. Changes in the hemodynamics of the liver after its resection with the use of cellular technologies. *Medicina i zdravoohranenie v sovremenom obshestve: Supplement*. 2020: 38. (In Russ.).
- Статья поступила в редакцию 2.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 2.12.2020*

ЧИСЛЕННО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНСТРУКЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА АОРТЫ

Е.А. Овчаренко¹, К.Ю. Клышников¹, А.А. Шилов¹, Н.А. Щеглова², Т.В. Глушкова¹,
Д.В. Нуштаев³, Л.С. Барбараш¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² ООО «Логикс», Новосибирск, Российская Федерация

³ ЗАО «Северсталь Менеджмент», Москва, Российская Федерация

Целью исследования явилось обоснование конструкции самораскрывающегося транскатетерного протеза клапана аорты на основе биоматериала, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля, с использованием численного моделирования и серии натурных экспериментов с рабочими прототипами для определения состоятельности предложенных конструктивных решений. **Материал и методы.** В работе использовали численные компьютерные модели разрабатываемого протеза клапана аорты, предназначенного для транскатетерной имплантации, а также прототипы наиболее перспективных концептов для серии натурных испытаний. Компьютерные трехмерные модели подвергали численному анализу в среде Abaqus/CAE (Dassault Systemes, Франция) на основе метода конечных элементов с итеративной оптимизацией дизайна и повторным проведением численных экспериментов. Физические прототипы транскатетерного протеза подвергали серии механических испытаний на осевое и радиальное сжатие, а также испытаниям на гидродинамическом стенде Vivitro (Vivitro Labs, Канада) в условиях имитации нормального потока. Все исследования проводили в сравнительном аспекте с аналогичным транскатетерным протезом клапана аорты (контроль) – биопротезом CoreValve™ (Medtronic, Inc., США). **Результаты.** Компьютерное моделирование демонстрирует значения напряженно-деформированного состояния, существенно не превышающие критических уровней (628 и 756 МПа против порогового значения 1080 МПа) для двух основных концептов опорных каркасов. Усталостная прочность на основе вычисления среднего и переменного напряжений, соответствующих нормо- и гипертоническим состояниям на основе диаграмм Гудмана, не выявила превышения пороговых значений – области разрушения после 200 млн циклов. Гидродинамические характеристики рабочих прототипов, изготовленных на основе компьютерных моделей, соответствуют данным тестирования клинического биопротеза CoreValve™: полученная эффективная площадь отверстия составила 1,97 см², средний транспротезный градиент 8,9 мм рт. ст., объем регургитации 2,2–4,1 мл/цикл в зависимости от модели прототипа. **Заключение.** В целом проведенные экспериментальные работы показали состоятельность концептов, в т. ч. с позиции реализации створчатого аппарата на основе ксенотканей, обработанных диглицидиловым эфиром этиленгликоля.

Ключевые слова: транскатетерный протез, аортальный стеноз, метод конечных элементов, гидродинамика, численное моделирование.

Для корреспонденции: Клышников Кирилл Юрьевич. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел. (923) 516-68-66. E-mail: KlyshnikovK@gmail.ru

Corresponding author: Kirill Klyshnikov. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation.
Phone: (923) 516-68-66. E-mail: KlyshnikovK@gmail.ru

NUMERICAL AND EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF TRANSCATHETER AORTIC VALVE PROSTHESIS DESIGN

E.A. Ovcharenko¹, K.Yu. Klyshnikov¹, A.A. Shilov¹, N.A. Scheglova², T.V. Glushkova¹, D.V. Nushtaev³, L.S. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

² LOGEEKS Ltd., Novosibirsk, Russian Federation

³ Severstal Management, Moscow, Russian Federation

Objective: to justify the design of a self-expanding transcatheter aortic valve prosthesis based on a biomaterial stabilized with ethylene glycol diglycidyl ether using numerical simulation and a series of field experiments with working prototypes to determine the consistency of the proposed design solutions. **Material and methods.** Numerical computer models of a developed aortic valve prosthesis intended for transcatheter implantation, as well as prototypes of the most promising concepts for a series of field tests, were used in the work. Computer 3D models were subjected to numerical analysis in the Abaqus/CAE environment (Dassault Systemes, France) based on the finite element method with iterative design optimization and repeated numerical experiments. Physical prototypes of the transcatheter prosthesis were subjected to a series of mechanical tests for axial and radial compression, as well as tests on a Vivitro hydrodynamic stand (Vivitro Labs, Canada) under simulated normal flow. All studies were carried out in a comparative aspect with a similar transcatheter aortic valve prosthesis (control), the CoreValve™ bioprosthesis (Medtronic, Inc., USA). **Results.** Computer simulation demonstrates the stress-strain state values that do not significantly exceed the critical levels (628 and 756 MPa versus the threshold value 1080 MPa) for two basic concepts of support frames. The fatigue strength based on the calculation of the mean and alternating stresses corresponding to normo- and hypertensive states based on the Goodman diagrams, did not reveal any evidence that the threshold values (destruction area after 200 million cycles) were exceeded. The hydrodynamic characteristics of working prototypes made on the basis of computer models correspond to the testing data of CoreValve™ clinical bioprosthesis: the effective orifice area was 1.97 cm², the mean transprosthetic gradient was 8.9 mm Hg, the regurgitant volume was 2.2–4.1 mL per cycle depending on the prototype model. **Conclusion.** Generally, experiments carried out showed the consistency of the concepts, including from the point of view of implementation of the leaflet apparatus based on xenogeneic tissues treated with ethylene glycol diglycidyl ether.

Keywords: transcatheter prosthesis, aortic stenosis, finite element method, fluid dynamics, numerical simulation.

ВВЕДЕНИЕ

Транскатетерное протезирование аортального клапана (TAVR) – мини-инвазивный подход, получивший в последнее десятилетие значительное распространение, предназначенный для пациентов с аортальным стенозом высокого риска, которым не показано оперативное протезирование вследствие значительных рисков, обусловленных коморбидностью и возрастом реципиента. Будучи гораздо менее инвазивным, чем хирургическая альтернатива, TAVR позволяет сократить период реабилитации и обеспечить лечение аортального стеноза пациентам высокого и среднего риска [1].

Общим для всех устройств TAVR, одобренных FDA и CE, является материал створчатого аппарата, который изготовлен из химически фиксированного глутаровым альдегидом лошадиного или свиного перикарда. Тем не менее существующий пул дисфункций протезов на основе данного вида консервации – прежде всего кальцификация [2] и структурная дегенерация [3] – не позволяет говорить о значитель-

ном сроке функционирования таких протезов, а значит, возможности применения для групп пациентов низкого риска [4], для которых сроки работы протеза должны быть больше. Среди методов стабилизации ксенотканей для сердечно-сосудистой хирургии на территории России высоко зарекомендовал себя диглицидиловый эфир этиленгликоля, который за счет химической структуры более устойчив к кальцификации [5], а клинические результаты применения протезов клапанов сердца на его основе подтверждают длительность его функционирования [6]. Потенциально конструкции TAVR на основе данного вида стабилизации должны не уступать существующим протезам на основе глутарового альдегида с позиции механических свойств и гемодинамики. В настоящей работе представлено экспериментальное обоснование конструкции самораскрывающегося транскатетерного протеза клапана аорты на основе биологического материала, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Входные данные проектирования

На основании исследований особенностей и результатов TAVR, анализа конструктивных решений существующих транскатетерных клапанов и их недостатков (анализ литературы современного состояния) [7, 8], анализа новых экспериментальных протезов [9, 10], а также анализа требований регулятора были определены базовые характеристики дизайна медицинского изделия. Основные предпосылки для проектирования дизайна протеза клапана аорты:

- концепция протеза представляет собой опорный каркас по типу стента, на который монтированы три симметричные створки из биологического материала и облицовка в приточной зоне;
- конструктивно протез состоит из взаимосвязанных трех зон, обеспечивающих функции: 1) фиксации в просвете фиброзного кольца или протеза с дисфункцией; 2) сохранения симметричной геометрии створчатого аппарата и возможности его смыкания; 3) обеспечения фиксации в области синотубулярного сочленения с поддержанием геометрии створчатого аппарата неизменной;
- технологией для опорного каркаса было выбрано использование самораскрывающейся конструкции на основе сверхэластичного сплава никелида титана; такое решение, высоко зарекомендовавшее себя в клинической практике TAVR, дополнительно не потребует разработки сложной системы доставки, как в случае альтернативного решения – баллонной имплантации;
- створчатый аппарат протеза должен не препятствовать упаковке в систему доставки, следовательно, обладать минимальной толщиной при сохранении достаточной прочности и обеспечения необходимой зоны смыкания (кооптации), что обеспечивается использованием ксеноперикарда свиньи, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля.

Исходная геометрия опорного каркаса должна позволять осуществлять лазерную резку из трубки малого диаметра 6 мм (18 Fr) для последующей упаковки в систему доставки минимального профиля.

Концепты

Проектирование компонентов разрабатываемого протеза осуществляли путем серии численных экспериментов для оценки основных функциональных характеристик – радиальных сил, напряженно-деформированного состояния, усталостно-прочностных. Для этого были разработаны два первичных концепта опорного каркаса на основе стентов: «классической» и «наклонной» топологии ячеек. Основным отличием второго случая стал наклон трех рядов ячеек – двух в приточной зоне и одного в выводной. Такая особен-

ность предположительно должна обеспечить особую схему последующей предимплантационной упаковки в систему доставки – за счет скручивания опорного каркаса. Модели опорных каркасов, реализованные в виде двумерных разверток для последующего формирования объемов, строили в программном комплексе проектирования (САПР) SolidWorks (Dassault Systemes, Франция).

Численное моделирование

Полученные концепты подвергали численному анализу в среде Abaqus/CAE (Dassault Systemes, Франция) на основе метода конечных элементов с итеративной оптимизацией дизайна и повторным проведением численных экспериментов. Для этого на основе трехмерных моделей получали сетку шестигранных элементов типа C3D8 (трехмерным гексагональным элементом общего назначения, полностью интегрированным с 8 узлами, $n = 105$ тыс.). Исследование проводили для серии нагрузочных тестов.

- 1) Придание конечной формы опорному каркасу (рис. 1, а, б) от исходных 6 мм до финальной геометрии переменного диаметра, посадочного типоразмера 25 мм для области, содержащей створчатый аппарат. Критерием состоятельности дизайна стало отсутствие элементов с высокими значениями напряжения, превышающими предел прочности материала ($\sigma = 1522,4$ МПа [11]).
- 2) Тест осевой жесткости приточной зоны (рис. 1, в) для оценки сил фиксации на 75% относительно исходного диаметра. Оценивали полученные кривые «сила–деформация».
- 3) Тест радиального сжатия (рис. 1, в) для оценки силы, с которой устройство будет давить на фиброзное кольцо в имплантированном состоянии, в частности, в зоне прохождения проводящей системы сердца, т. е. зоне, ответственной за возникновение блокады левой ножки пучка Гиса.
- 4) Тест циклической усталости на основе диаграмм среднего и переменного напряжений – способности конструкции противостоять длительной знакопеременной нагрузке, продемонстрировал для итоговых моделей возможность работы без возникновения разрушения узлов при действии нормальных и повышенных патологических давлений – до 160 мм рт. ст. (0,21 КПа).

Натурные эксперименты

Разработанные чертежи опорных каркасов легли в основу прототипов двух версий TAVR-протеза: одной на основе «классического» дизайна и двух – на основе «наклонного» (рис. 2, а). Изготовлены методом лазерной резки трубки никелида титана диаметром 6 мм, толщиной стенки 0,5 мм с последующим приданием конечной формы за счет термической обработ-

ки с заданием температуры фазовой трансформации 17 ± 3 °C и обработки поверхности – механической и электрохимической полировкой.

Полученные опорные каркасы подвергали серии механических испытаний на осевое и радиальное сжатие в сравнении с контролем – опорным каркасом биопротеза CoreValve™ (Medtronic, Inc., США) аналогичного типоразмера. Для этого помещали образцы в зажимы-плиты или радиальные захваты универсальной испытательной машины Zwick/Roell (Zwick/Roell, Германия) и производили сжатие на 75% в осевом (рис. 3, а) и радиальном (рис. 3, б) направлениях, с регистрацией кривых «сила–деформация».

Для создания створчатого аппарата и облицовки были спроектированы лекала, по которым методом лазерного раскроя с использованием картирования по толщине ксеноперикарда свиньи, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля, были изготовлены необходимые компоненты. Затем путем последовательного монтирования всех элементов протеза на опорный каркас с помощью швов по известным методикам изготавливали рабочие прототипы протезов (рис. 2, б) для гидродинамических испытаний в условиях натурального эксперимента на стенде. Исследование гидродинамических характеристик проводили в установке пульсирующего потока Vivitro (Vivitro Labs, Канада), в которой моделировали нор-

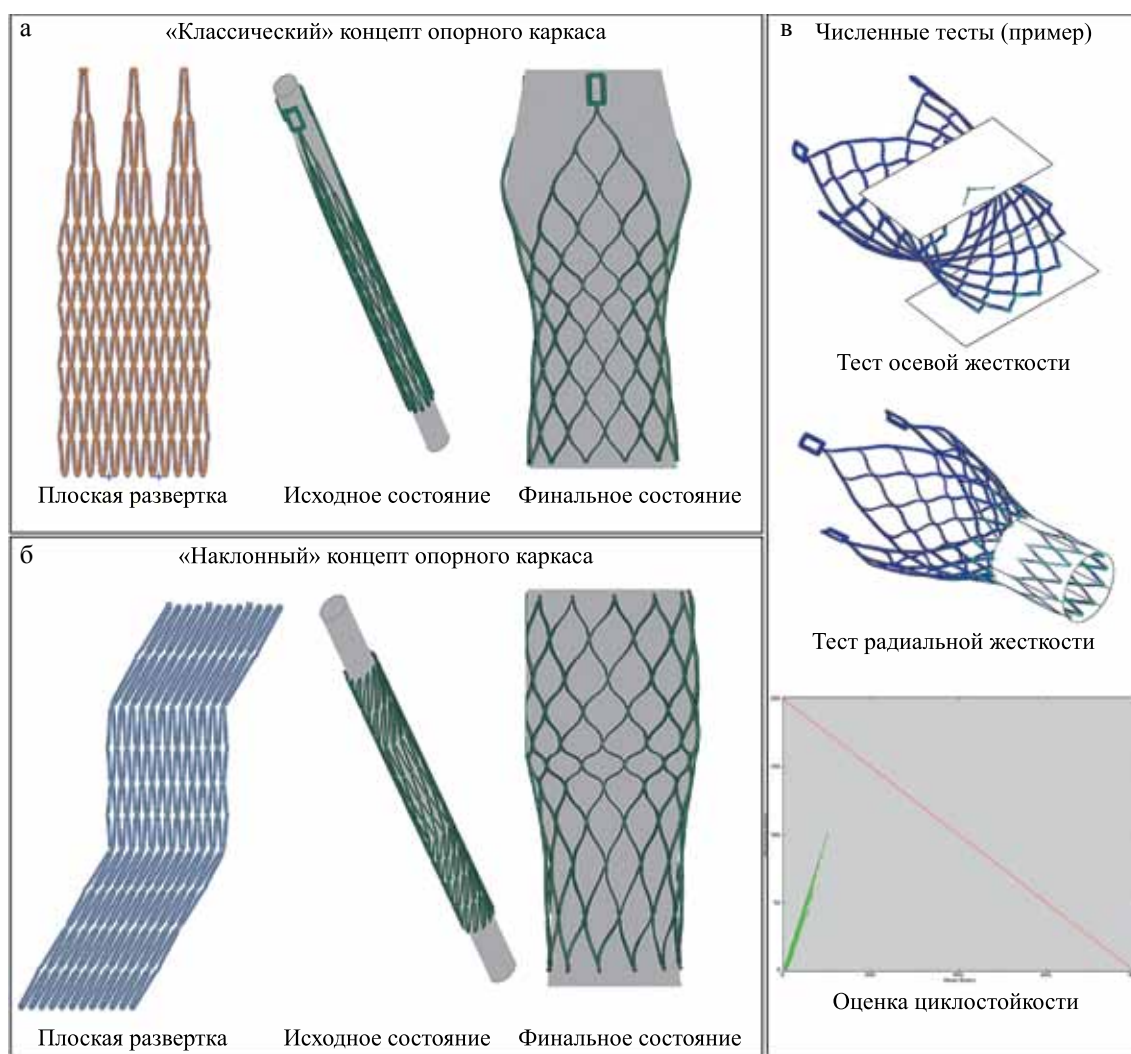


Рис. 1. Два первичных концепта опорного каркаса на основе стентов «классической» (а) и «наклонной» (б) топологии ячеек, компьютерные модели: исходная плоская развертка для раскроя лазерным станком; исходное состояние в виде трубки, аналогичное изготовленному; финальное состояние, полученное методом конечных элементов; в – пример численных тестов оптимизации конструкции: тест осевой жесткости с плитами; тест радиальной жесткости с цилиндрической поверхностью; диаграмма переменного напряжения для оценки циклоустойкости

Fig. 1. Two primary concepts of a support frame based on stents «classical» (a) and «inclined» (б) topology of cells, computer models: initial flat sketch for laser cutting machine; initial state, similar to the manufactured one; final state obtained by the finite element method; в – an example of numerical tests for design optimization: axial stiffness test with slabs; radial stiffness test with a cylindrical surface; alternating stress diagram for evaluating cycle durability

мальный режим кровотока: ударный объем 70 мл, минутный объем 5 л/мин, давление 120/80 мм рт. ст. Результаты: эффективную площадь отверстия, максимальный и средний транспротезный градиенты, объем регургитации фиксировали в течение 10 циклов установившегося режима. В качестве контрольных значений использовали коммерческий биопротез CoreValve™ 25-го типоразмера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Численное моделирование

По итогам численного анализа нагрузочных тестов были получены следующие характеристики.

- 1) Придание конечной формы опорному каркасу от исходных 6 мм до финальной геометрии переменного диаметра, до 22–31 мм с посадочным типоразмером 25 мм не вызывали критического роста напряженно-деформированного состояния узлов: среднее взвешенное значение напряжения узлов составило 341 (110–628) и 258 (53–756) МПа в зависимости от концепта при пороговом уровне = 1080 МПа, принятым как предел прочности никелида титана (рис. 4, б).
- 2) В ходе теста осевой жесткости (рис. 4, а) приточной зоны для оценки сил фиксации были получены значения от 11,3 до 17,1 Н в качестве суммарной силы.
- 3) Тест радиального сжатия (рис. 4, а) продемонстрировал схожие выводы – радиальная сила для «классического» и «наклонного» концептов составила 12,4 и 16,8 Н соответственно, при несколько более высоких значениях для биопротеза CoreValve™ (до 21,3 Н) [12].
- 4) Тест циклической усталости – показано, что возникающие переменные напряжения не превышают 36–50 МПа. А средние колебания напряжения с учетом сформированного ранее напряженно-деформированного состояния составляют 410–513 МПа – ниже границы предела усталостной прочности (данные S-N кривых 400 МПа [13]).

Натурные эксперименты

Показано, что максимальная осевая сила в случае разрабатываемых опорных каркасов составила 12,8–15,6 мм в зависимости от геометрии и в целом слабо зависела от зоны каркаса. Для случая контроля – биопротеза CoreValve™ была показана четкая зависимость сил от участка протеза: для приточной зоны 12,4 Н, для выводной – 7,58 Н. Показано, что радиальная сила при сжатии на 75%, создаваемая при этом, для экспериментальных протезов также слабо зависела от зоны протеза, составив 11,6–17,0 Н, а в случае контроля варьировалась от 20,6 Н (приточная) до 8,1 Н (выводная). Во всех случаях была получена явная гистерезисная зависимость свойств каркаса

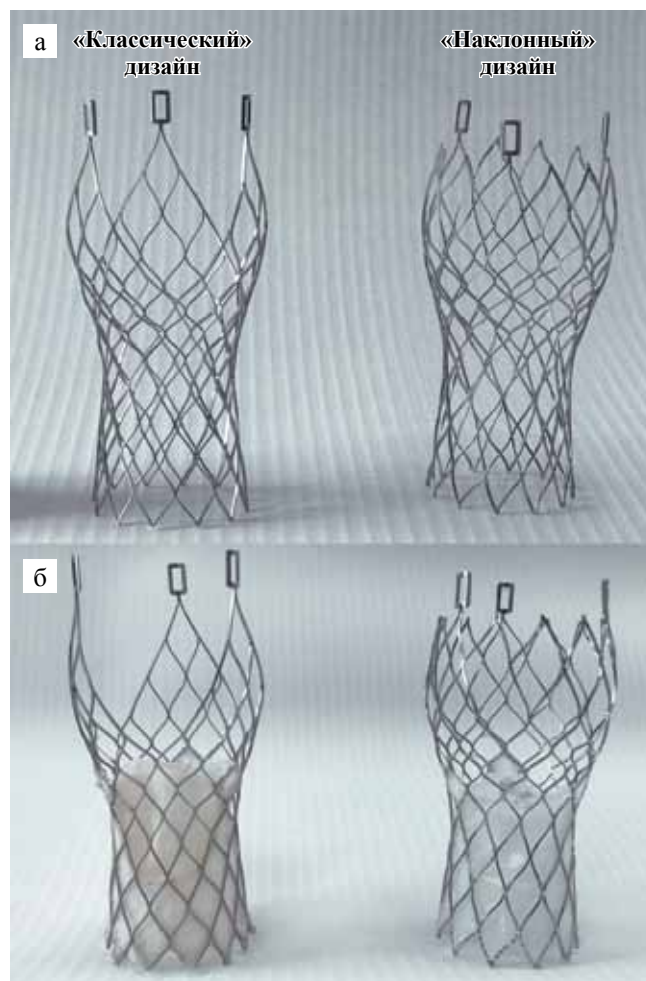


Рис. 2. Опорные каркасы и прототипы TAVR-протезов, содержащих створчатый аппарат и облицовку приточной зоны, двух концепций: на основе «классической» ячейки и «наклонной»

Fig. 2. Supporting frames and prototypes of TAVR-prostheses, containing a valve apparatus and facing of the inflow zone, of two concepts: based on the «classic» cell and «inclined»

при нагрузке и разгрузке – формирование специфической петли кривой «сила–деформация», характерной для никелида титана. Показано, что диапазоны сил, создаваемых опорными каркасами в натурном эксперименте, во-первых, сходятся с данными численных экспериментов, что позволило верифицировать компьютерное моделирование, во-вторых, хорошо согласуются со свойствами коммерческого протеза CoreValve™ – широко распространенного на территории РФ в клинической практике TAVR.

Количественные результаты гидродинамического исследования отражены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проектирование нового транскатетерного протеза клапана аорты представляет собой комплексную задачу, которая требует исследования и обоснования

геометрии и свойств всех его компонентов – опорного каркаса, створчатого аппарата и последующей валидации конструкции в сборе. Настоящее исследование демонстрирует анализ двух наиболее важных для TAVR рисков – чрезмерного давления на участки

проводящей системы сердца в области фиброзного кольца и гемодинамическую эффективность. Первый аспект обуславливает возможность возникновения нарушений проводимости – прежде всего атриовентрикулярной блокады за счет механического сдав-

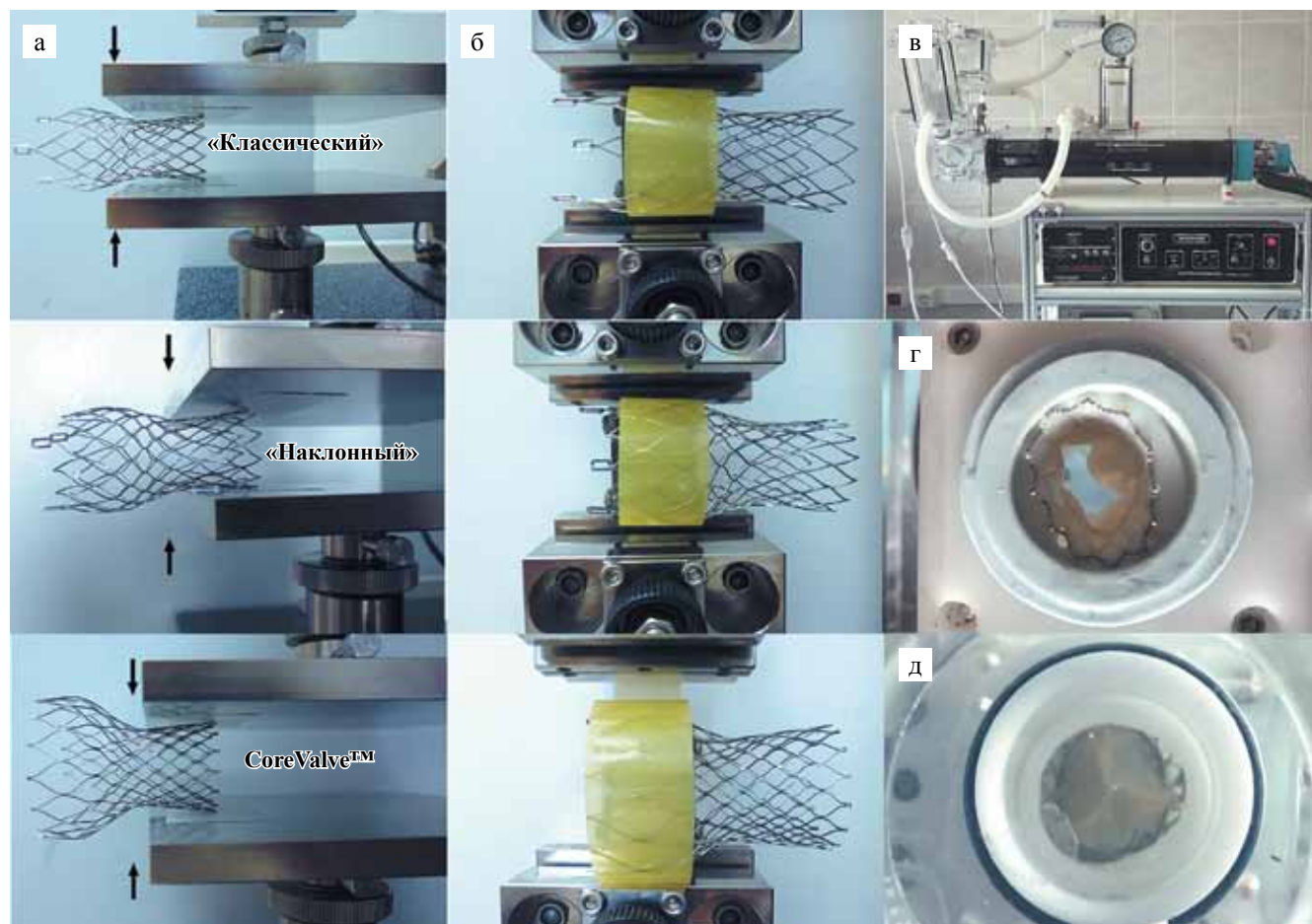


Рис. 3. Постановка натуральных экспериментов с прототипами опорных каркасов и рабочими прототипами протеза в сборе: а – исследование физико-механических свойств в универсальной испытательной машине на осевое сжатие; б – то же, для радиального сжатия; в – стенд для гидродинамических испытаний протезов; г – вид с приточной зоны прототипа протеза клапана, установленного в гидродинамический стенд; д – вид с выводной зоны на закрытый створчатый аппарат

Fig. 3. Setting up full-scale experiments with prototypes of supporting frames and working prototypes of an assembled prosthesis: а – study of mechanical properties in a universal testing machine for axial compression; б – the same for radial compression; в – stand for hydrodynamic testing of prostheses; г – view from the inflow zone of the prototype valve prosthesis installed in the hydrodynamic stand; д – view from the outlet zone to the closed flap apparatus

Таблица

Гидродинамические характеристики исследуемых протезов Hydrodynamic characteristics of the studied prostheses

Показатель	«Классический»	«Наклонный»	Контроль
Эффективная площадь отверстия, см ²	2,17 ± 0,32	1,97 ± 0,21	2,34 ± 0,11
Максимальный транспротезный градиент, мм рт. ст.	13,9 ± 6,5	17,5 ± 8,8	10,4 ± 6,2
Средний транспротезный градиент, мм рт. ст.	7,1 ± 3,8	8,9 ± 4,3	5,1 ± 2,1
Объем регургитации, мл/цикл	2,2 ± 1,8	4,1 ± 2,3	2,8 ± 2,6

Примечание. Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, рассчитанные за 10 циклов установившегося гидродинамического режима.

Note. All data are presented as mean ± standard deviation, calculated over 10 steady-state hydrodynamic cycles.

ливания, второй – развитие пара- и транспротезной регургитации за счет неплотного прилегания протеза к окружающим тканям или нарушений геометрии створок. Клинический опыт применения самораскрывающихся TAVR-протезов демонстрирует превалирование именно этих двух эффектов в структуре осложнений данного вида протезирования [14].

Исследование механических свойств и напряженно-деформированного состояния – численное и натурное – демонстрирует состоятельность предложенных концептов. Возникающие внутренние силы (напряжение) не достигают критических значений, составляя значительно более низкие амплитуды даже для нагруженных узлов конструкции. Значение такого «запаса прочности», с одной стороны, не вызывает риска разрушения участков протеза, даже при до-

полнительных нагрузках (изгибах при прохождении сосудистого русла пациента), с другой – дает возможность для углубленной оптимизации конструкции каркаса: изменения геометрических параметров ячейки, т. е. потенциального уменьшения диаметра протеза в предимплантационном состоянии – профиля системы доставки. Силы внешние, которые создает опорный каркас в радиальном и осевом направлении, в значительной мере согласуются с контролем – клиническим биопротезом CoreValve™, который, несмотря на осложнения, обладает высокой доказательной базой своей эффективности. Возможно предполагать, что предложенная конструкция будет демонстрировать схожие результаты фиксации в просвете клапана аорты. Концепты демонстрируют более низкие радиальные силы в области фиброз-

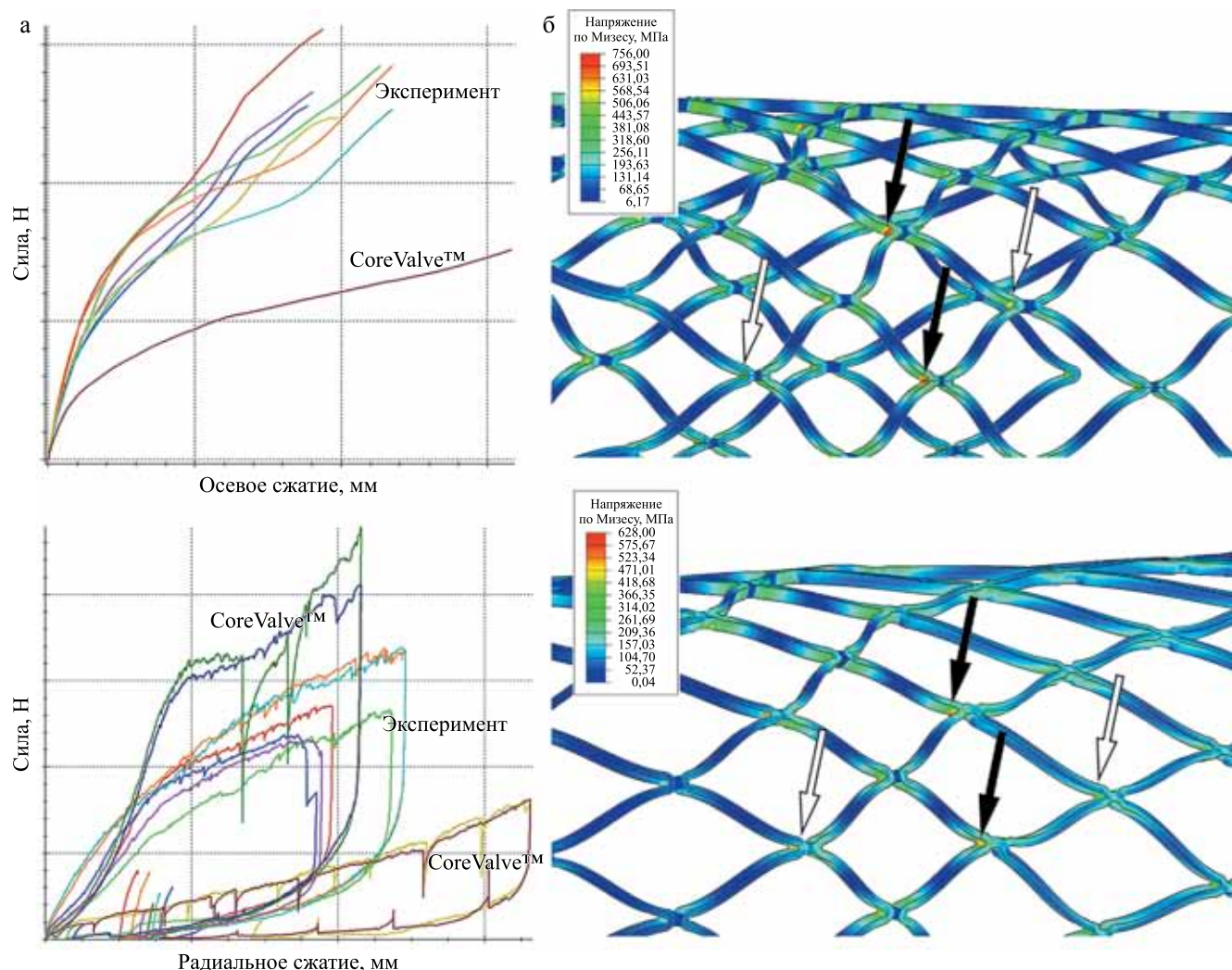


Рис.4. Результаты испытаний: а – натурная оценка физико-механических свойств в универсальной испытательной машине в сравнении с контролем – коммерческим биопротезом CoreValve™; б – численная оценка напряженно-деформированного состояния моделей опорных каркасов, черными стрелками обозначены узлы с максимальными значениями напряжения по Мизесу, белыми – с умеренными

Fig. 4. Test results: а – full-scale assessment of mechanical properties in a universal testing machine in comparison with a control – a commercial bioprosthesis CoreValve™; б – numerical assessment of the stress-strain state of the support frame models, black arrows indicate nodes with maximum von Mises stress values, white – with moderate ones

ного кольца, что дает основание предполагать более низкий риск сдавления проводящей системы. Однако данный тезис должен быть подтвержден расширенной серией экспериментов, в том числе, оценки надежности фиксации. Данные усталостного моделирования продемонстрировали незначительное изменение напряжения в цикле «систола–диастола» для обеих моделей, что свидетельствует о функционировании каркаса в области «бесконечного» ресурса и позволяет прогнозировать соблюдение требований, предусматривающих необходимость выдержать 200 млн циклов «систола–диастола» без разрушения.

Гидродинамические характеристики *in vitro* – основной показатель эффективности работы биопротеза, в сравнительном аспекте демонстрируют в целом удовлетворительные результаты. Сравнение работы ксеноперикардальных створок, стабилизированных глутаровым альдегидом (контрольный биопротез CoreValve™) и разрабатываемых концептов на основе материала, стабилизированного диглицидиловым эфиром этиленгликоля, подтвердило приемлемость последнего для TAVR-протезов. Количественные характеристики – эффективная площадь отверстия и транспротезный градиент, определяющие открытие створчатого аппарата, свидетельствуют о достаточной эластичности и подвижности створок. Объем регургитации, сравнимый как с биопротезами для открытого вмешательства [15, 16], так и с контролем, в свою очередь, подтверждает герметичность закрытия створок и создания плотного контакта *in vitro* моделью фиброзного кольца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная серия исследований демонстрирует состоятельность разработанных концептов опорных каркасов, в т. ч. с позиции реализации створчатого аппарата на основе ксенотканей, обработанных диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Валидация рабочих прототипов в установке гидродинамической оценки в сравнительном аспекте с клиническим образцом аналогичного TAVR-биопротеза подтвердила удовлетворительные функциональные характеристики разработанных моделей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда проект № 18-75-10061 по теме «Исследование и реализация концепции роботизированного малоинвазивного протезирования клапана аорты».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kamioka N, Wells J, Keegan P, Lerakis S, Binongo J, Corrigan F et al. Predictors and clinical outcomes of nextday discharge after minimalist transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 107–115. doi: 10.1016/j.jcin.2017.10.021.
2. Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Aortic bioprosthetic valve durability: incidence, mechanisms, predictors, and management of surgical and transcatheter valve degeneration. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 1013–1028. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.715.
3. Wang M, Furnary AP, Li HF, Grunkemeier GL. Bioprosthetic aortic valve durability: a metaregression of published studies. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104: 1080–1087. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2017.02.011.
4. Dasi LP, Hatoum H, Kheradvar A, Zareian R, Alavi SH, Sun W et al. On the mechanics of transcatheter aortic valve replacement. *Ann Biomed Eng.* 2017; 45: 310–331. doi: 10.1007/s10439-016-1759-3.
5. Журавлева ИЮ, Карпова ЕВ, Опарина ЛА, Кабос Н, Ксенофонтов АЛ, Журавлева АС и др. Ксеноперикард, консервированный ди- и пентаэпоксидами: молекулярные механизмы сшивки и механические свойства биоматериала. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018; 22 (3): 56–68. Zhuravleva IYu, Karpova EV, Oparina LA, Kabos N, Ksenofontov AL, Zhuravleva AS et al. Xenopericardium, preserved by di- and pentaepoxides: molecular mechanisms of crosslinking and mechanical properties of biomaterial. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2018; 22 (3): 56–68. doi: 10.21688/1681-3472-2018-3-56-68. [In Russ, English abstract].
6. Барбараш ЛС, Рогулина НВ, Рутковская НВ, Одаренко ЮН, Кокорин СГ. Опыт применения эпокси-обработанных биологических протезов при пороке митрального клапана у пациентов моложе 65 лет. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019; 61 (2): 114–122. Barbarash LS, Rogulina NV, Rutkovskaya NV, Odarenko YuN, Kokorin SG. Experience with the use of epoxy-treated biological prostheses in mitral valve disease in patients younger than 65 years of age. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2019; 61 (2): 114–122. doi: 10.24022/0236-2791-2019-61-2-114-122. [In Russ, English abstract].
7. Rotman OM, Bianchi M, Ghosh RP, Kovarovic B, Bluestein D. Principles of TAVR valve design, modelling, and testing. *Expert Rev Med Devices.* 2018; 15 (11): 771–791. doi: 10.1080/17434440.2018.1536427.
8. Cahill TJ, Chen M, Hayashida K, Latib A, Modine T, Piazza N et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J.* 2018; 39 (28): 2625–2634. doi: 10.1093/eurheartj/ehy244.
9. Богачев-Прокофьев АВ, Журавлева ИЮ, Шарифулин РМ, Железнев СИ, Демидов ДП, Кливер ЕЭ, Караськов АМ. Имплантация *in vitro* первого отечественного транскатетерного протеза в нативный митральный клапан. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018; 22 (1): 22–28. Bogachev-Pro-

- kofiev AV, Zhuravleva IYu, Sharifulin RM, Zheleznev SI, Demidov DP, Kliver EE, Karaskov AM. *In vitro* implantation of the first domestic transcatheter prosthesis in the native mitral valve. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2018; 22 (1): 22–28. [In Russ, English abstract].
10. Rotman OM, Kovarovic B, Chiu WC, Bianchi M, Marrom G, Slepian MJ, Bluestein D. Novel Polymeric Valve for Transcatheter Aortic Valve Replacement Applications: *In vitro* Hemodynamic Study. *Ann Biomed Eng*. 2019; 47 (1): 113–125. doi: 10.1007/s10439-018-02119-7.
 11. Marrey R, Baillargeon B, Dreher ML, Weaver JD, Nagaraja S, Rebelo N, Gong XY. Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. *J Biomech Eng*. 2018; 140 (6): 10.1115/1.4039173. doi: 10.1115/1.4039173.
 12. Tzamtzis S, Viquerat J, Yap J, Mullen MJ, Burriesci G. Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic-CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Med Eng Phys*. 2013; 35 (1): 125–130. doi: 10.1016/j.medengphy.2012.04.009.
 13. Robertson SW, Pelton AR, Ritchie RO. Mechanical fatigue and fracture of Nitinol. *International Materials Reviews*. 2012; 57 (1): 1–37. doi: 10.1179/1743280411Y.0000000009.
 14. Alfadhli J, Jeraq M, Singh V, Martinez C. Updates on transcatheter aortic valve replacement: Techniques, complications, outcome, and prognosis. *J Saudi Heart Assoc*. 2018; 30 (4): 340–348. doi: 10.1016/j.jsha.2018.07.002.
 15. Клышников КЮ, Овчаренко ЕА, Мальцев ДА, Журавлева ИЮ. Сравнительная характеристика гидродинамических показателей биопротезов клапанов сердца «ЮниЛайн» и «ПериКор». *Клиническая физиология кровообращения*. 2013; 1: 45–51. Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA, Maltsev DA, Zhuravleva IYu. Comparative characteristics of hydrodynamic indicators of bioprostheses of heart valves «UniLine» and «PeriCor». *Clinical physiology of blood circulation*. 2013; 1: 45–51. [In Russ, English abstract].
 16. Marquez S, Hon RT, Yoganathan AP. Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves. *J Heart Valve Dis*. 2001; 10 (6): 802–811.

Статья поступила в редакцию 16.07.2020 г.

The article was submitted to the journal on 16.07.2020

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-104-113

СВЕРХКРИТИЧЕСКИЙ ДИОКСИД УГЛЕРОДА КАК МЕТОД СНИЖЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ БИОПОЛИМЕРНЫХ И ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Е.А. Немец^{1, 2}, А.Э. Лажко³, А.М. Григорьев¹, В.Ю. Белов^{1, 2}, В.А. Сургученко¹,
Ю.Б. Басок^{1, 2}, А.Д. Кириллова¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова» РАН, Москва, Российская Федерация

Цель. Исследовать эффективность сверхкритического диоксида углерода (ск-СО₂) для снижения цитотоксичности биополимерных скаффолдов из биodeградируемых материалов и тканеспецифических скаффолдов из децеллюляризованных фрагментов печени свиньи (ФПс) или мелкодисперсных частиц хряща свиньи (МДЧХс). **Материалы и методы.** Биополимерные скаффолды из композиции сополимера поли(оксибутирата-со-оксивалерата) и желатина, диаметром 4 мм и длиной 80 мм формировали методом электроспиннинга (NANON-01A, МЕСС СО, Япония) и стабилизировали в парах глутарового альдегида в течение 48 ч при комнатной температуре. Для децеллюляризации ФПс и МДЧХс инкубировали при периодическом перемешивании в буферных (рН = 7,4) растворах додецилсульфата натрия (0,1%) и Triton X-100 с повышающейся концентрацией (1, 2 и 3%). Обработку в атмосфере ск-СО₂ проводили при давлении 150–300 бар, температуре 35 °С, скорости потока ск-СО₂ 0,25–2,5 мл/мин в течение 8–24 ч. В качестве модификатора полярности применяли этанол в концентрации 10%. Цитотоксичность оценивали согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 10993-5-2011. Исследование пролиферации фибробластов мыши линии NIH/3T3 в присутствии образцов проводили с применением интерактивной оптической системы IncuCyte Zoom. **Результаты.** Исследовано влияние скорости потока и давления ск-СО₂, а также добавление этанола на снижение цитотоксичности скаффолдов. Установлено, что обработка при низкой скорости потока ск-СО₂ (0,25 мл/мин) не приводит к требуемым значениям цитотоксичности. Полного отсутствия цитотоксичности биополимерных скаффолдов удастся достичь в присутствии 10% этанола, при скорости потока ск-СО₂ 2,5 мл/мин, давлении 300 бар, температуре 35 °С после 8 ч обработки. Эффективное удаление цитотоксичных детергентов из децеллюляризованной печени происходит уже при давлении 150 бар и не требует применения этанола. Добавление этанола к ск-СО₂ позволяет устранить не только цитотоксическое, но и цитостатическое действие тканеспецифических скаффолдов. **Заключение.** Обработка ск-СО₂ является эффективным способом снижения цитотоксичности трехмерных пористых матриц, получаемых с применением цитотоксических веществ: бифункциональных сшивающих агентов для биополимерных скаффолдов и поверхностно-активных веществ в случае тканеспецифических матриц. Добавление этанола в качестве модификатора полярности позволяет повысить эффективность обработки за счет устранения как цитотоксического, так и цитостатического эффекта.

Ключевые слова: печень свиньи, хрящ свиньи, децеллюляризация, биополимерные скаффолды, сверхкритический СО₂, модификатор полярности, цитотоксичность.

Для корреспонденции: Немец Евгений Абрамович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 579-23-79. E-mail: evgnemets@yandex.ru

Corresponding author: Evgeny Nemets. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 579-23-79. E-mail: evgnemets@yandex.ru

SUPERCritical CARBON DIOXIDE AS A TOOL FOR IMPROVING THE BIOCOMPATIBLE PROPERTIES OF BIOPOLYMER AND TISSUE-SPECIFIC SCAFFOLDS FOR TISSUE ENGINEERING

E.A. Nemets^{1, 2}, A.E. Lazhko³, A.M. Grigoryev¹, V.Yu. Belov^{1, 2}, V.A. Surguchenko¹, Yu.B. Basok^{1, 2}, A.D. Kirillova¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute for Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

³ Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, Russian Federation

Objective: to investigate the efficacy of supercritical carbon dioxide (sc-CO₂) for enhancing the biocompatibility of biopolymer scaffolds from biodegradable materials and tissue-specific scaffolds from decellularized porcine liver slices (PLSs) or fine porcine cartilage particles (FPCPs). **Materials and methods.** Biopolymer scaffolds of a polyoxy(butyrate-co-valerate) and gelatin copolymer composition, 4 mm in diameter and 80 mm in length, were formed by electrospinning (NANON-01A, MECC CO, Japan) and stabilized by incubation in glutaraldehyde vapor for 48 hours at room temperature. For decellularization, PLSs and FPCPs were incubated under periodic stirring in buffer (pH = 7.4) solutions of sodium dodecyl sulfate (0.1%) and Triton X-100 with increasing concentrations (1, 2, and 3%). Treatment in a sc-CO₂ atmosphere was done at 150–300 bar pressure, 35 °C temperature, and 0.25–2.5 mL/min flow rate of sc-CO₂ for 8–24 hours. 10% ethanol was introduced as a polarity modifier. Cytotoxicity was studied according to GOST ISO 10993-5-2011. The growth of NIH/3T3 in the presence of samples was studied using an interactive optical system IncuCyte Zoom. **Results.** The effect of the sc-CO₂ flow rate and pressure, and the effect of addition of ethanol, on the biocompatibility of scaffolds was investigated. It was found that treatment at a low sc-CO₂ flow rate (0.25 mL/min) does not achieve the required cytotoxicity. Complete absence of cytotoxicity in biopolymer scaffolds was achieved in the presence of 10% ethanol, at a sc-CO₂ flow rate of 2.5 mL/min, 300 bar pressure and 35 °C temperature after 8 hours of treatment. Effective removal of cytotoxic detergents from decellularized liver occurs already at a 150-bar pressure and does not require the addition of ethanol. Adding ethanol to sc-CO₂ eliminates not only the cytotoxic, but also the cytostatic effect of tissue-specific scaffolds. **Conclusion.** Sc-CO₂ treatment is an effective way to enhance the biocompatibility of three-dimensional porous matrices produced using cytotoxic substances: bifunctional cross-linking agents for biopolymer scaffolds and surfactants in the case of tissue-specific matrices. Addition of ethanol as a polarity modifier improves the treatment efficiency by eliminating both cytotoxic and cytostatic effects.

Keywords: pig liver, pig cartilage, decellularization, biopolymer scaffolds, supercritical CO₂, polarity modifier, cytotoxicity, biocompatibility.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым вопросом создания тканеинженерных конструкций, предназначенных для применения в регенеративной медицине, является разработка биodeградируемых высокопористых скаффолдов (*синонимы*: матриксы, каркасы), позволяющих доставлять специфические клетки в орган, требующий коррекции и/или лечения и обеспечивать их длительное функционирование.

К настоящему времени разработано большое количество скаффолдов, обладающих необходимым комплексом физико-механических и биологических свойств, причем при их изготовлении предпочтение отдается высокомолекулярным материалам естественного происхождения. Наиболее часто для этой цели применяют коллаген, являющийся основным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ) и способный стимулировать репаративные процессы, а также его производные, например, желатин [1, 2]. Од-

нако при введении в организм скаффолды на основе коллагена и его производных подвергаются крайне быстрой (менее 1 месяца) резорбции [3, 4]. С целью повышения времени резорбции материалов на основе биополимеров был разработан широкий спектр физических и химических методов стабилизации (сшивки) [5–7]. Наибольшее распространение получили методы сшивки при помощи бифункционального сшивающего агента – глutarового альдегида (ГА). Наряду с высокой эффективностью стабилизации структуры биополимеров метод сшивки с применением ГА имеет ряд побочных эффектов, включая проявление цитотоксичности конечного продукта [8, 9].

В нативных тканях основная функция ВКМ состоит не только в обеспечении механической поддержки, но и в поддержании множества биологических функций, таких как жизнеспособность, пролиферация и дифференцировка клеток конкретной ткани или органа [10, 11]. В связи с этим наблюдается боль-

шой интерес к скаффолдам, изготовленным путем децеллюляризации – процесса, направленного на удаление клеток и генетического материала из ткани с сохранением не только структурных, но и тканеспецифических свойств ВКМ. В настоящее время для децеллюляризации органов и тканей применяется широкий спектр различных физических, химических и биологических методов, среди которых наибольшее распространение получила обработка поверхностно-активными веществами (ПАВ) ионной или не ионной природы [12–14]. Одним из существенных недостатков применения ПАВ для децеллюляризации органов и тканей является необходимость их тщательной отмывки в буферных растворах от остатков детергентов в течение длительного (не менее 72 ч) времени [12–15], что повышает риск вымывания значительных количеств гликозаминогликанов и сигнальных молекул и может привести к нарушению процессов рецеллюляризации матрикса [16]. Следовательно, сокращение времени контакта с водной фазой необходимо с точки зрения минимизации риска подобного рода осложнений.

В последнее время наблюдается повышенный интерес к использованию сверхкритических флюидов (СКФ) при создании скаффолдов для тканевой инженерии и регенеративной медицины [17–24]. Любое вещество, находящееся при температуре и давлении выше критической точки, переходит в состояние СКФ (рис. 1), при котором исчезает различие между жидкой и газовой фазой. Одно из наиболее важных свойств СКФ – это способность к растворению веществ, причем растворяющая способность увеличивается с увеличением их плотности. Поскольку при постоянной температуре с увеличением давления плотность СКФ возрастает, меняя давление, можно влиять на его растворяющую способность [25].

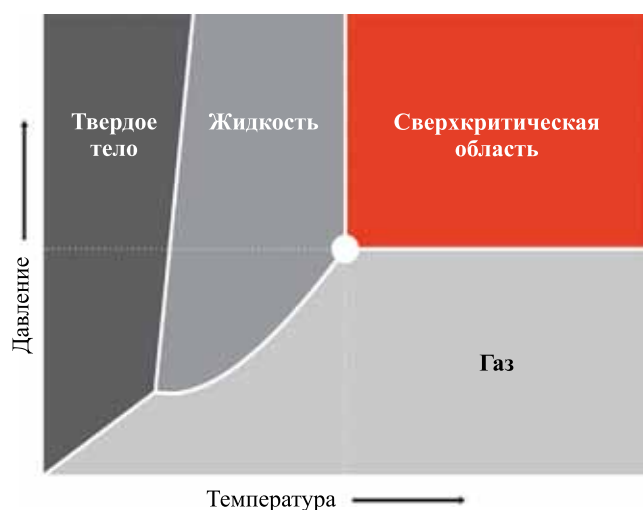


Рис. 1. Переход вещества в сверхкритическое состояние

Fig. 1. Transition of substance into a supercritical state

Из известных СКФ наиболее часто в биомедицинских технологиях применяют сверхкритический диоксид углерода (ск- CO_2). Обработка ск- CO_2 может проводиться при температурах, близких к физиологическим значениям (35–40 °C), и не требует применения дополнительных органических растворителей. По окончании обработки диоксид углерода легко и практически без остатка удаляется простым сбросом давления. Одновременно может происходить удаление растворимых в ск- CO_2 токсичных соединений (непрореагировавшие мономеры и олигомеры, ПАВ, пластификаторы и т. д.), что приводит к существенному улучшению биосовместимых свойств полученных материалов [26].

Поскольку диоксид углерода является неполярным соединением, для повышения эффективности удаления полярных фосфолипидных компонентов клеточных мембран обработку ск- CO_2 проводят в присутствии гидрофильного агента, как правило, этанола [27]. Добавление этанола позволяет также повысить в процессе децеллюляризации сохранность таких важных компонентов ВКМ, как коллагены, гликозаминогликаны, адгезивные белки (фибронектин, ламинин и др.), а также ангиогенные факторы [28].

Все это позволяет предположить, что обработка ск- CO_2 может способствовать эффективному удалению цитотоксичных остатков ПАВ и не прореагировавшего ГА, использованных в процессе формирования матриксов для тканевой инженерии.

Целью данной работы является исследование эффективности ск- CO_2 для снижения цитотоксичности трубчатых пористых скаффолдов из композиции сополимера поли(оксибутират-со-оксивалерата) и желатина (П(ОБ-ОВ) – Ж), стабилизированных ГА, и тканеспецифических скаффолдов из фрагментов печени свиньи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение скаффолдов

Биополимерные пористые трубчатые скаффолды (рис. 2) формировали с применением метода электропиннинга на установке NANON-01A (MECC CO, Япония) из 10% (по массе) растворов П(ОБ-ОВ) (ММ 680000) и желатина (Gelatin from porcine skin Type A) в гексафторизопропанол (полимеры и растворитель Sigma-Aldrich, США), смешанных в соотношении 1 : 2 (по объему). Напряжение между электродами составляло 25 кВ, расстояние между электродами 10 см, диаметр стержня 4 мм и скорость вращения стержня 500 об/мин. Полученные из композиции (П(ОБ-ОВ) – Ж) образцы механически снимали с подложки, высушивали при 37 °C в течение 4–6 ч и вакуумировали при 37 °C и остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. в течение 18–24 ч.

Дополнительную стабилизацию структуры биополимерных скаффолдов парами ГА (Serva, Германия) осуществляли, помещая образцы в замкнутую емкость (эксикатор), содержащую 25% раствор ГА, без прямого контакта образца с раствором, и инкубировали при комнатной температуре в течение 48 ч.

Децеллюляризация печени и хряща свиньи

Печень, бедренные и коленные суставы свиньи были получены на бойне (ООО «АПК ПРОМАГРО», г. Старый Оскол) после забоя здоровых животных (вес около 120 кг) в соответствии с Европейской директивой 64/433/ЕЕС. После транспортировки в охлажденном виде (4 °С) печень свиньи нарезали фрагментами (ФПс) размером 0,1 × 0,3 см, замораживали при –80 °С и хранили при данной температуре до момента начала децеллюляризации. Хрящ удаляли с суставных поверхностей скальпелем, нарезали фрагментами размером 0,5 × 0,5 см, замораживали при –80 °С и измельчали в условиях непрерывного охлаждения жидким азотом в течение 4 минут при частоте встряхивания размольного стакана 25 Гц с применением криомельницы CryoMill (Retch GmbH, Германия). Фракции мелкодисперсных частиц хряща свиньи (МДЧХс) размером 30–100 мкм выделяли просеиванием содержимого размольного стакана через набор сит с соответствующим размером ячеек.

Децеллюляризацию МДЧХс и ФПс проводили в трех буферных растворах (фосфатно-солевой буфер, PBS, pH = 7,4) 0,1% додецилсульфата натрия (SDS) и Triton X-100 с повышающейся концентрацией (1, 2 и 3%) (все реактивы Sigma-Aldrich, США) при периодическом перемешивании (200 об/мин, 3 раза в сутки, 1 ч, при комнатной температуре). После тщательной отмывки от ПАВ в трех сменах PBS и последующей инкубации в буферном растворе в течение 24 ч при комнатной температуре децеллюляризованные фрагменты печени свиньи (ДФПс) переносили в криобирки и хранили при –80 °С до момента обработки ск-СО₂.

Обработка сверхкритическим СО₂

Обработку в атмосфере ск-СО₂ осуществляли на установке RESS-SAS (Waters corporation, США) при T = 35 °С, давлении 150 и 300 бар, значениях скорости потока ск-СО₂ 0,25 и 2,5 мл/мин в течение 8 или 24 ч. В качестве модификатора полярности был выбран этанол в концентрации 10% (по объему).

Исследование цитотоксичности

Цитотоксичность исследуемых образцов оценивали в условиях *in vitro* согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 10993-5-2011 на культуре фибробластов мыши линии NIH/3T3 [29]. Все про-

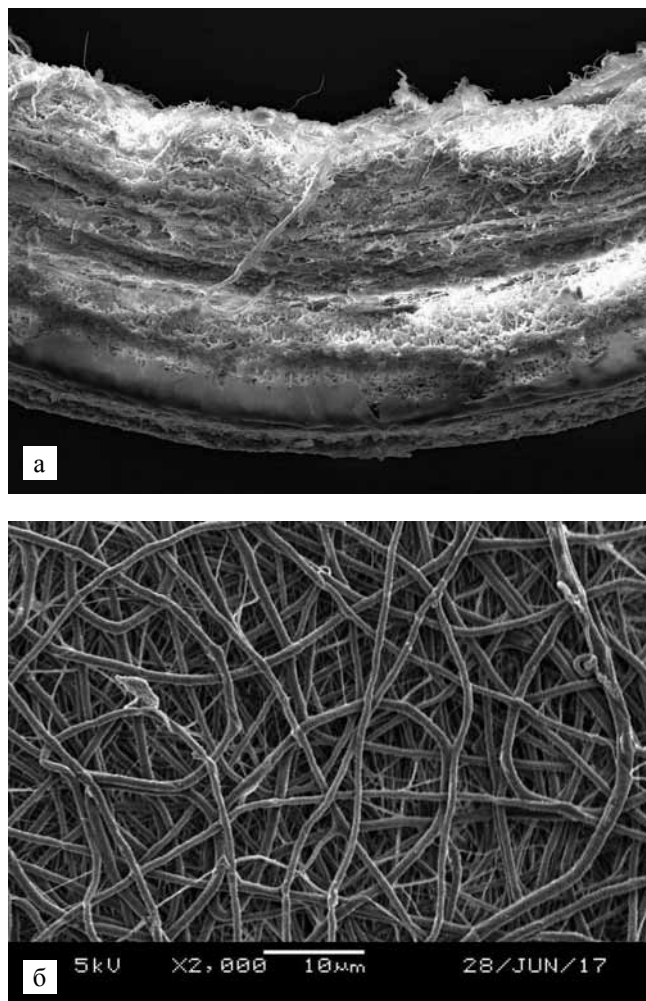


Рис. 2. Структура биополимерного пористого трубчатого скаффолда, d = 4 мм: а – поперечный срез (×100); б – внутренняя поверхность (×2000)

Fig. 2. Structure of a biopolymer porous tubular scaffold, d = 4 mm: a – a cross section (×100); б – inner surface (×2000)

цедуры проводили в асептических условиях. Фибробласты мыши линии NIH/3T3 (ATCC®CRL-1658™) из коллекции ATCC (American Type Culture Collection) высевали в культуральные 24- и 96-луночные плоскодонные планшеты (Corning-Costar, США) в концентрации 8 × 10⁴ клеток/лунку и 2 × 10⁴ клеток/лунку соответственно и инкубировали 24 ч при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 ± 1% СО₂, до образования 80 ± 10% монослоя.

Готовили не менее трех вытяжек и проб на каждый образец скаффолда. В качестве экстрагирующего раствора использовали натрия хлорид (НПК, Россия). Соотношение площади поверхности образца к объему экстрагирующего раствора составляло 3 : 1 см²/мл. Время экстракции – 24 ч, температура – 37 °С. Полученную вытяжку вносили в 96-луночный планшет со сформированным монослоем клеток в объеме 100 мкл/лунку.

При исследовании цитотоксичности методом прямого контакта образцы биополимерного скаффолда ($1 \times 1 \text{ см}^2$ и толщиной $0,1 \text{ см}$) и тканеспецифические матриксы (навеска массой 5 мг) по 5 образцов каждого вида помещали непосредственно в 24-луночный планшет на поверхность монослоя клеток. Планшеты инкубировали 24 ч при температуре 37°C во влажной атмосфере, содержащей $5 \pm 1\% \text{ CO}_2$.

На 2 сутки инкубации оценивали конfluence (степень покрытия клетками субстрата), а также степень лизиса клеток с помощью бинокулярного инвертированного микроскопа MC 700 (Micros, Австрия).

Отрицательным контрольным образцом (K^-) служила культуральная среда DMEM с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки или без нее, положительным (K^+) – раствор цинка в азотной кислоте: $\text{Zn } 1\text{--}2 \text{ вес.}\%$ в HNO_3 (Sigma-Aldrich, США), разбавление $1 : 100$ физиологическим раствором.

Анализ результатов проводился согласно оценочной шкале степени ответной реакции клеток согласно ГОСТ ISO 10993-5-2011:

0 – не цитотоксично, наблюдаются единичные интрацитоплазматические гранулы, лизиса нет;

1 – легкая цитотоксичность, не больше 20% клеток лизированы (круглые, слабо прикрепленные, без интрацитоплазматических гранул);

2 – средняя цитотоксичность, не больше 50% клеток лизированы (круглые, слабо прикрепленные, без интрацитоплазматических гранул);

3 – значительная цитотоксичность, больше 70% клеток лизированы (практически полностью разрушенный монослой).

Отрицательный контрольный образец – степень ответной реакции клеток 0, не цитотоксично. Положительный контрольный образец – степень ответной реакции клеток 3 балла. Реактивность исследуемого экстракта не должна превышать степени 0 (не цитотоксично).

Исследование пролонгированного (до 72 ч) цитотоксического эффекта в условиях непосредственного контакта клеток с исследуемыми образцами проводили с использованием интерактивной оптической системы для длительных клеточных исследований IncuCyte Zoom (Essen BioScience, США). Данный комплекс позволяет инкубировать клетки в стандартных условиях и микроскопировать культуральный планшет через заданные промежутки времени с фотофиксацией изображения. Анализ полученных изображений с помощью встроенного программного обеспечения позволяет рассчитать изменение конfluence клеточного монослоя для каждого образца в зависимости от времени.

Влияние остаточных количеств цитотоксичных веществ на пролиферативную активность фибро-

бластов NIH/3T3 изучали с помощью интерактивной оптической системы IncuCyte Zoom, позволяющей в режиме реального времени регистрировать кривые роста клеток на поверхности культурального пластика при прямом контакте с исследуемым образцом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel. Уровень статистической достоверности составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До обработки образцов в атмосфере ск- CO_2 цитотоксичность вытяжек из биополимерных скаффолдов соответствовала уровню 2 оценочной шкалы (средняя цитотоксичность), а в случае тканеспецифических скаффолдов – уровню 3 (значительная цитотоксичность).

После воздействия ск- CO_2 , независимо от выбора режима обработки, вытяжки из биополимерного скаффолда, а также матриксов МДЧХс и ДФПс были не цитотоксичны (уровень 0). В то же время в условиях прямого контакта с монослоем фибробластов NIH/3T3 образцы демонстрировали цитотоксичность, степень выраженности которой зависела от условий обработки.

Обработка скаффолдов ск- CO_2 с низкой скоростью потока ($0,25 \text{ мл/мин}$) оказалась малоэффективной. Наибольшего снижения уровня цитотоксичности – до «легкой» (уровень 1) – удалось добиться после длительной обработки (24 ч) образцов ДФПс в среде ск- CO_2 с добавлением этанола. Однако этот результат не удовлетворяет требованиям ГОСТ ИСО 10993-5-2011.

Повышение скорости потока ск- CO_2 до $2,5 \text{ мл/мин}$ положительно сказывается на эффективности обработки как биополимерных, так и тканеспецифических скаффолдов (табл. 1 и 2).

Обработка биополимерных скаффолдов ск- CO_2 при скорости потока $2,5 \text{ мл/мин}$ и давлении 150 бар оказалась малоэффективной даже в случае добавления этанола (табл. 1). Повышение давления ск- CO_2 до 300 бар сопровождается заметным уменьшением цитотоксичности до «легкой» (уровень 1) после 24 ч воздействия (табл. 1). И только введение этанола в состав ск- CO_2 позволяет добиться полного отсутствия цитотоксического эффекта биополимерных скаффолдов при давлении 300 бар после 8 ч обработки (табл. 1).

В случае скаффолдов из ДФПс повышение скорости потока ск- CO_2 имеет более выраженный эффект на снижение цитотоксичности (табл. 2). В случае обработки образцов в течение 24 ч индивидуальным ск- CO_2 с давлением 150 бар происходит снижение цитотоксичности до «легкой» (уровень 1). Добавление

этанола позволяет полностью подавить цитотоксичность скаффолдов уже после 8 ч обработки ск-СО₂.

Повышение давления со 150 до 300 бар усиливает эффект от обработки ДФПс ск-СО₂ (табл. 2). Полное отсутствие цитотоксичности (уровень 0) получали уже после 8 ч воздействия ск-СО₂ без добавления этанола.

Следует особо отметить, что образцы, обработанные в режимах, обеспечивающих эффективное удаление ПАВ, продемонстрировали отсутствие цитотоксичности не только после 24 ч непосредственного контакта с клетками, но и в условиях длительного прямого контакта с клетками в течение 72 ч.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению, что для эффективной отмывки от остатков цитотоксичных ПАВ обработку ДФПс следует проводить в течение 8 ч при температуре 35 °С, скорости потока ск-СО₂ 2,5 мл/мин и давлении 300 бар в атмосфере чистого диоксида углерода. Аналогичный результат может быть достигнут за счет обработки при давлении 150 бар при условии введения в состав

сверхкритического флюида модификатора полярности (этанола).

Методики децеллюляризации под действием детергентов [12–15] предполагают длительную (не менее 72 ч) отмывку полученных скаффолдов от цитотоксичных ПАВ, что повышает риск вымывания значительных количеств биологически активных молекул (гликозаминогликанов и цитокинов), играющих важную роль в процессе рецеллюляризации скаффолдов.

В результате применения обработки СКФ удастся сократить время удаления ПАВ в водной среде до 24 ч.

Для выявления влияния остаточных количеств цитотоксичных веществ на пролиферативную активность фибробластов было проведено дополнительное исследование с применением интерактивной оптической системы IncuCyte Zoom, позволяющей в режиме реального времени регистрировать изменения пролиферативной активности клеток в присутствии скаффолдов.

Таблица 1

**Цитотоксичность пористых биополимерных скаффолдов
(скорость потока ск-СО₂ 2,5 мл/мин)**

**Cytotoxicity of porous biopolymer scaffolds
(sc-CO₂ flow rate 2.5 mL/min)**

	Этанол, %	Давление, бар	Время, ч	Цитотоксичность
1	Контроль (без обработки ск-СО ₂)			Значительная (3)
2	–	150	8	Значительная (3)
3	–	150	24	Значительная (3)
4	10	150	8	Средняя (2)
5	10	150	24	Средняя (2)
6	–	300	8	Средняя (2)
7	–	300	24	Легкая (1)
8	10	300	8	Отсутствует (0)
9	10	300	24	Отсутствует (0)

Таблица 2

**Цитотоксичность тканеспецифического скаффолда
(скорость потока ск-СО₂ 2,5 мл/мин)**

**Cytotoxicity of tissue-specific scaffold
(sc-CO₂ flow rate 2.5 ml/min)**

	Этанол, %	Давление, бар	Время, ч	Цитотоксичность
1	Контроль (без обработки ск-СО ₂)			Значительная (3)
2	–	150	8	Средняя (2)
3	–	150	24	Легкая (1)
4	10	150	8	Отсутствует (0)
5	10	150	24	Отсутствует (0)
6	–	300	8	Отсутствует (0)
7	–	300	24	Отсутствует (0)
8	10	300	8	Отсутствует (0)
9	10	300	24	Отсутствует (0)

Для данного исследования были отобраны образцы, продемонстрировавшие отсутствие цитотоксического эффекта при использовании оценочной шкалы, полученные при одинаковых условиях обработки sc-CO_2 : скорость потока 2,5 мл/мин, давление 300 бар (табл. 2, образцы 6–9).

Сразу же после внесения образцов (20 ч после посева клеток на культуральный пластик) наблюдали заметное снижение пролиферативной активности фибробластов NIH/3T3 после контакта с образцами, обработанными sc-CO_2 без добавления этанола (рис. 3). В то же время скаффолды, обработанные в присутствии этанола, не вызывали снижения скорости пролиферации клеток по сравнению с отрицательным контрольным образцом (культуральный пластик).

Микроскопическое исследование, проведенное после окончания эксперимента по исследованию роста фибробластов мыши линии NIH/3T3 в присутствии скаффолдов из ДФПс, обработанных sc-CO_2

в разных режимах (рис. 4), подтвердило отсутствие каких-либо признаков негативного влияния на клетки (лизис, изменение морфологии), что еще раз подтверждает сделанный ранее вывод об отсутствии у исследованных образцов цитотоксичности. Однако снижение пролиферативной активности клеток, обнаруженное при контакте со скаффолдами, обработанными sc-CO_2 без добавления этанола, позволяет предположить в этом случае наличие цитостатического эффекта.

Матриксы из МДЧХс, обработанные в условиях, оптимальных с точки зрения повышения биосовместимых свойств матриксов из печени свиньи (sc-CO_2 2,5 мл/мин с добавлением этанола; 35 °C; 300 бар; 8 ч), также продемонстрировали отсутствие цитотоксичности (уровень 0). При этом присутствие децеллюляризованных мелкодисперсных частиц хряща не только не оказывает цитостатического воздействия на культуру фибробластов мыши линии NIH/3T3, но стимулирует пролиферацию данного типа кле-

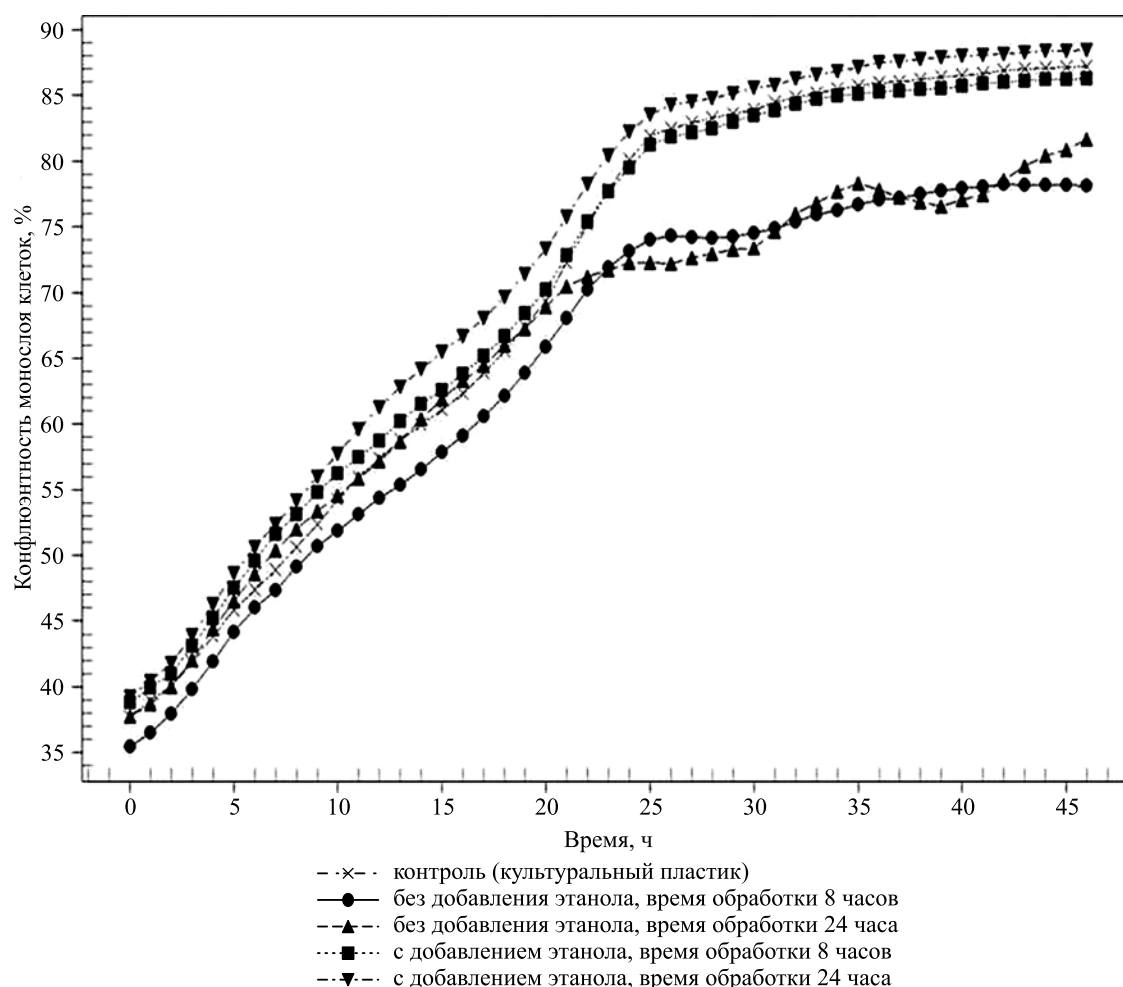


Рис. 3. Кривая роста фибробластов мыши линии NIH/3T3 в присутствии матриксов из децеллюляризованной печени свиньи, обработанных sc-CO_2 (300 бар, 35 °C, скорость подачи sc-CO_2 2,5 мл/мин)

Fig. 3. Growth curve of NIH/3T3 cells in the presence of matrices from decellularized porcine liver, treated with sc-CO_2 (300 bar, 35 °C, sc-CO_2 feed rate 2.5 mL/min)

ток (рис. 5): время достижения фибробластами 80% монослоя в присутствии децеллюляризованных частиц хряща значительно сокращается. Стимулирующий эффект, вероятно, обусловлен присутствием в составе матрикса из децеллюляризованного хряща сигнальных молекул, способствующих ускорению адгезии и пролиферации фибробластов, что коррелирует с экспериментальными результатами, описанными в литературе [30].

Таким образом, оптимальными с точки зрения подавления как цитотоксического, так и цитостатического эффекта тканеспецифических матриксов после децеллюляризации с применением детергентов являются режимы обработки СКФ на основе

диоксида углерода, содержащими добавки этанола. Причина этого, на наш взгляд, в том, что в составе децеллюляризирующего раствора присутствуют как неионные (Triton X-100), так и ионные (SDS) детергенты. Диоксид углерода в сверхкритическом состоянии представляет собой неполярный растворитель, эффективность которого с точки зрения удаления полярного ПАВ достаточна для устранения цитотоксического эффекта, но недостаточна для подавления цитостатического. Добавление полярного этанола (модификатора полярности) позволяет снизить содержание SDS до уровней, не способных оказывать цитостатический эффект.

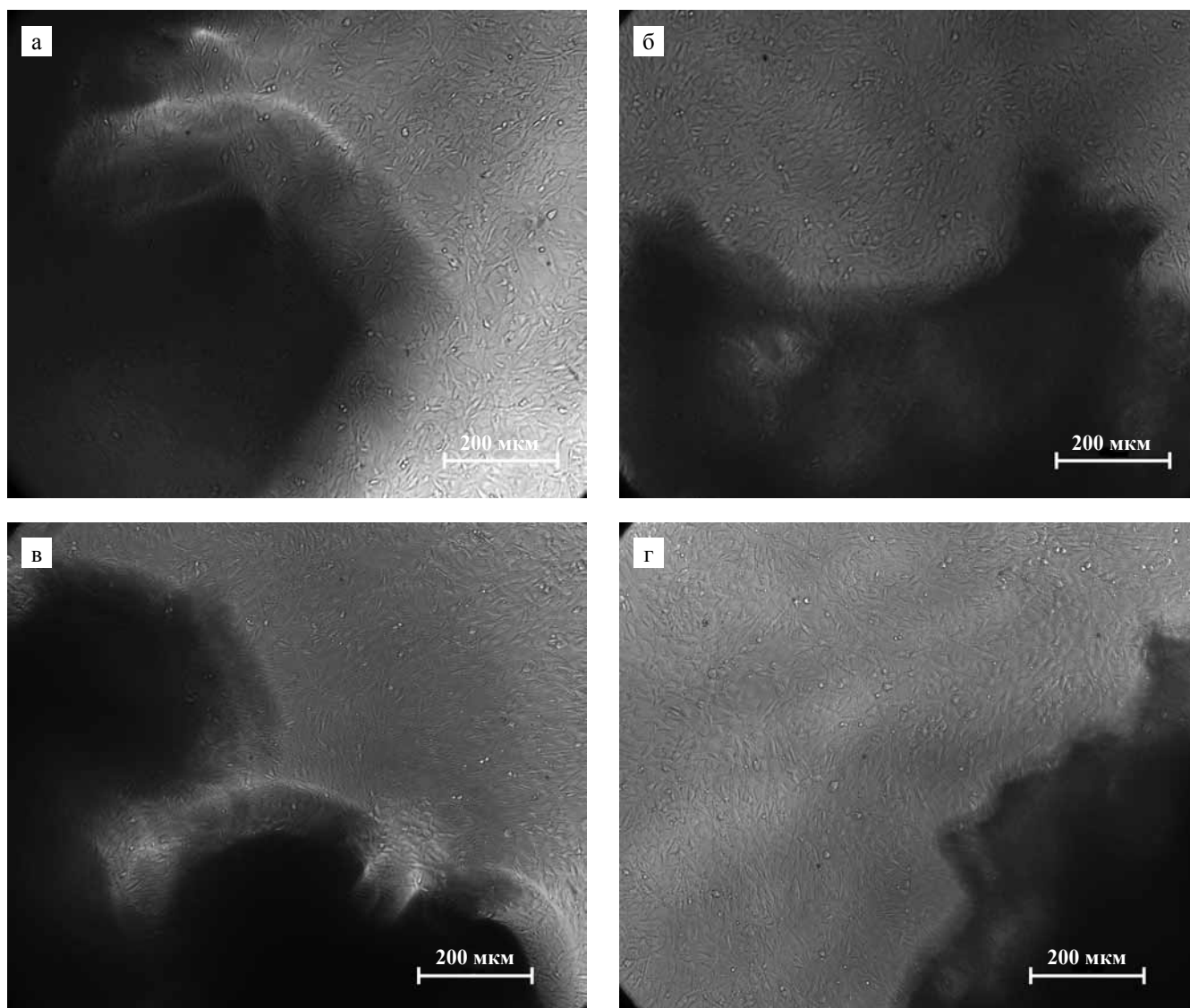


Рис. 4. Популяция фибробластов мыши линии NIH/3T3 через 48 часов культивирования в присутствии матриксов из децеллюляризованной печени свиньи, обработанных ск- CO_2 (300 бар, 35 °C, 2,5 мл/мин): а – ск- CO_2 , 8 часов; б – ск- CO_2 , 24 часа; в – ск- CO_2 + этанол, 8 часов; г – ск- CO_2 + этанол, 24 часа. $\times 100$

Fig. 4. Cell populations after 48 hours of culturing NIH/3T3 in the presence of matrices from decellularized porcine liver, treated with sc- CO_2 (300 bar, 35 °C, 2.5 mL/min): а – ck- CO_2 , 8 hours; б – sc- CO_2 , 24 hours; в – sc- CO_2 + ethanol, 8 hours; г – sc- CO_2 + ethanol, 24 hours. $\times 100$

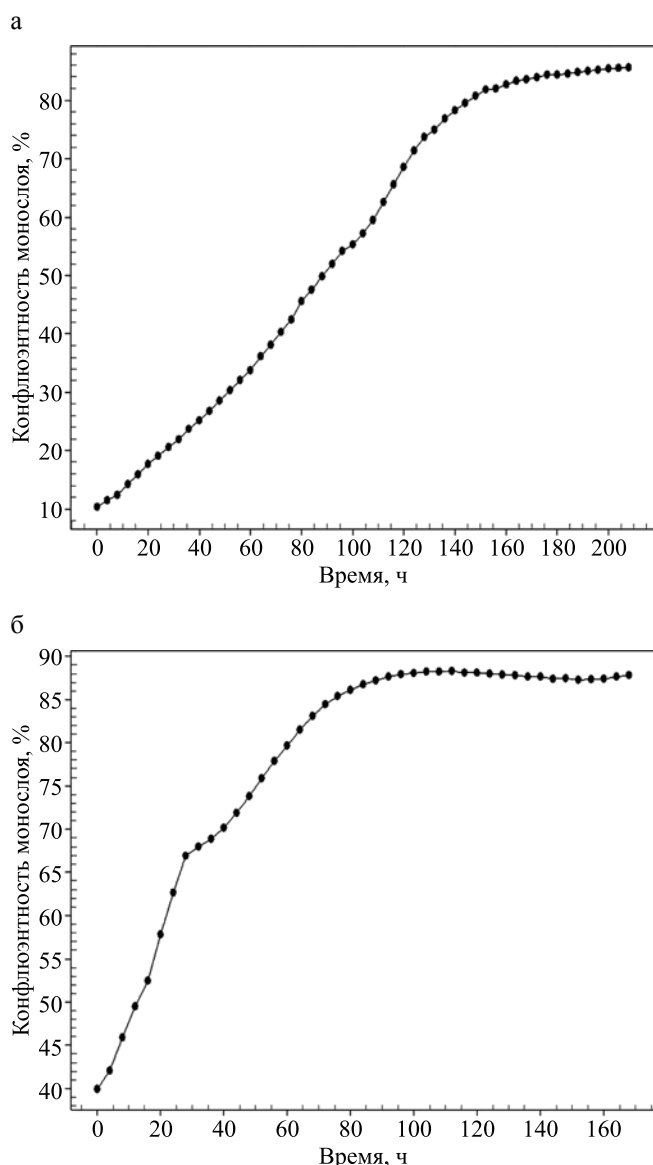


Рис. 5. Кривая роста фибробластов мыши линии NIH/3T3 на поверхности культурального пластика в отсутствие (а) и в присутствии (б) матриц из мелкодисперсных частиц децеллюляризованного хряща свиньи, обработанных сверхкритическими флюидами в оптимальном режиме (ск- CO_2 2,5 мл/мин + этанол, 300 бар, 35 °C, 8 часов)

Fig. 5. Growth curve of NIH/3T3 cells on the surface of culture plate in the absence (a) and presence (b) of matrices made of fine particles of decellularized porcine cartilage treated with supercritical fluids in the optimal mode (sc- CO_2 2.5 mL/min + ethanol, 300 bar, 35 °C, 8 hours)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обработка ск- CO_2 является эффективным способом снижения цитотоксичности трехмерных пористых матриц, получаемых с применением цитотоксических веществ: бифункциональных сшивающих агентов для биополимерных скаффолдов и ПАВ для тканеспецифических матриц МДЧХс и ДФПс. Добавление этанола в качестве модификатора полярности позволяет повысить эффективность обработки

за счет устранения как цитотоксического, так и цитостатического эффекта.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00251, <https://rscf.ru/project/21-15-00251/>.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сургученко ВА. Матрицы для тканевой инженерии и гибридных органов. Биосовместимые материалы: учебное пособие / Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011. Часть II: 199–228. *Surguchenko VA. The matrices for tissue engineering and hybrid organs. Biocompatible materials (textbook). Ed. by: V.I. Sevastianov, M.P. Kirpichnikov. M.: MIA, 2011. Chast' II: 199–228.*
2. Sevastianov VI, Basok YB, Grigor'ev AM, Kirsanova LA, Vasilets VN. Formation of tissue-engineered construct of human cartilage tissue in a flow-through bioreactor. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 164 (2): 269–273. doi: 10.1007/s10517-017-3971-z.
3. Goissis G, Suzigan S, Parreira DR, Maniglia JV, Braille DM, Raymundo S. Preparation and characterization of collagen-elastin matrices from blood vessels intended as small diameter vascular grafts. *Artif Organs.* 2000; 24: 217–223. doi: 10.1046/j.1525-1594.2000.06537.x. PMID: 10759645.
4. Busra MFM, Lokanathan Y. Recent development in the fabrication of collagen scaffolds for tissue engineering applications: A review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019; 20 (12): 992–1003. doi: 10.2174/1389201020666190731121016. PMID: 31364511.
5. Oryan A, Kamali A, Moshiri A, Baharvand H, Daemi H. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: Current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. *Int J Biol Macromol.* 2018; 107 (Pt A): 678–688. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184.
6. Kawecki M, Łabuś W, Klama-Baryla A, Kitala D, Kraut M, Glik J et al. A review of decellurization methods caused by an urgent need for quality control of cell-free extracellular matrix' scaffolds and their role in regenerative medicine. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018; 106 (2): 909–923. doi: 10.1002/jbm.b.33865. PMID: 28194860.
7. Rose JB, Pacelli S, Haj AJE, Dua HS, Hopkinson A, White LJ et al. Gelatin-based materials in ocular tissue engineering. *Materials (Basel).* 2014; 7 (4): 3106–3135. doi: 10.3390/ma7043106. PMID: 28788609.
8. Nemets EA, Pankina AP, Sevastianov VI. Comparative analysis of methods for increasing of biostability of collagen films. *Inorganic Materials: Applied Research.* 2017; 5: 718–722.
9. Umashankar PR, Arun T, Kumari TV. Short duration glutaraldehyde cross linking of decellularized bovine pericardium improves biological response. *J Biomed Mater*

- Res. 2011; 97 (3): 311–320. doi: 10.1002/jbm.a.33061. PMID: 21448995.
10. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840 (8): 2506–2519. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.010. PMID: 24418517.
 11. Sun Y, Wang TL, Toh WS, Pei M. The role of laminins in cartilaginous tissues: from development to regeneration. *Eur Cell Mater*. 2017; 34: 40–54. doi: 10.22203/eCM.v034a0.
 12. Shirakigawa N, Ijima H. Decellularized tissue engineering. *Advanced Structured Materials*. 2017; 66: 185–226. doi: 10.1007/978-981-10-3328-5_5.
 13. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32 (12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057. PMID: 21296410.
 14. Gilpin A, Yang Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: From processing techniques to applications. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9831534. doi: 10.1155/2017/9831534. PMID: 28540307.
 15. Готье СВ, Севастьянов ВИ, Шагидулин МЮ, Немец ЕА, Басок ЮБ. Тканеспецифический матрикс для тканевой инженерии паренхиматозного органа и способ его получения. Патент на изобретение RU 2693432 C2, 02.07.2019. Gautier SV, Sevastyanov VI, Shagidulin MYu, Nemets EA, Basok YuB. Tkanespetsificheskii matriks dlya tkanevoy inzhenerii parenkhimatoznogo organa i sposob ego polucheniya. Patent na izobretenie RU 2693432 C2, 02.07.2019.
 16. Kawasaki T, Kirita Y, Kami D, Kitani T, Ozaki C, Itakura Y et al. Novel detergent for whole organ tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103 (10): 3364–3373. doi: 10.1002/jbm.a.35474. PMID: 25850947.
 17. Song C, Luo Y, Liu Y, Li S, Xi Z, Zhao L et al. Fabrication of PCL scaffolds by supercritical CO₂ foaming based on the combined effects of rheological and crystallization properties. *Polymers (Basel)*. 2020; 12 (4): 780. doi: 10.3390/polym12040780. PMID: 32252222.
 18. Немец ЕА, Белов ВЮ, Ильина ТС, Сургученко ВА, Панкина АП, Севастьянов ВИ. Композитный пористый трубчатый биополимерный матрикс малого диаметра. *Перспективные материалы*. 2018; 9: 49–59. Nemets EA, Belov VJu, Iilina TS, Surguchenko VA, Pankina AP, Sevastianov VI. Composite porous tubular biopolymer matrix of small diameter. *Perspektivnye materialy*. 2018; 9: 49–59. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/1028-978X-2018-9-49-59.
 19. White LJ, Hutter V, Tai H, Howdle SM, Shakesheff KM. The effect of processing variables on morphological and mechanical properties of supercritical CO₂ foamed scaffolds for tissue engineering. *Acta Biomater*. 2012; 8 (1): 61–71. doi: 10.1016/j.actbio.2011.07.032. PMID: 21855663.
 20. Antons J, Marascio MG, Aeberhard P, Weissenberger G, Hirt-Burri N, Applegate LA et al. Decellularised tissues obtained by a CO₂-philic detergent and supercritical CO₂. *Eur Cell Mater*. 2018; 36: 81–95. doi: 10.22203/eCM.v036a07. PMID: 30178445.
 21. Casali DM, Handleton RM, Shazly T, Matthews MA. A novel supercritical CO₂-based decellularization method for maintaining scaffold hydration and mechanical properties. *J Supercrit Fluids*. 2018; 131: 72–81. doi: 10.1016/j.supflu.2017.07.021.
 22. Huang YH, Tseng FW, Chang WH, Peng IC, Hsieh DJ, Wu SW et al. Preparation of acellular scaffold for corneal tissue engineering by supercritical carbon dioxide extraction technology. *Acta Biomater*. 2017; 58: 238–243. doi: 10.1016/j.actbio.2017.05.060. PMID: 28579539.
 23. Gil-Ramírez A, Rosmark O, Spégel P, Swärd K, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callerfelt AK et al. Pressurized carbon dioxide as a potential tool for decellularization of pulmonary arteries for transplant purposes. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 4031. doi: 10.1038/s41598-020-60827-4. PMID: 32132596.
 24. Разгонова МП, Захаренко АМ, Сергеевич АА, Каленик ТК, Голохваст КС. Сверхкритические флюиды: теория, этапы становления, современное применение: учебное пособие. СПб.: Лань, 2019. 192 с. Razgonova MP, Zaharenko AM, Sergievich AA, Kalenik TK, Golohvast KS. Sverhkriticheskie fljuidy: teorija, jetapy stanovlenija, sovremennoe primenenie: uchebnoe posobie. SPb.: Lan', 2019. 192.
 25. Алексеев ЕС, Алентьев АЮ, Белова АС, Богдан ВИ и др. Сверхкритические флюиды в химии. *Успехи химии*. 2020; 89: 1337–1427. Alekseev ES, Alent'ev AYu, Belova AS, Bogdan VI et al. Supercritical fluids in chemistry. *Rus Chem Rev*. 2020; 89: 1337–1427. [In Russ, English abstract]. doi: 10.1070/RCR4932.
 26. Попов ВК. Имплантаты в заместительной и регенеративной медицине костных тканей. *Биосовместимые материалы (учебное пособие)*. Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011. Часть II: 271–294. Popov VK. Implantaty v zamestitel'noj i regenerativnoj medicine kostnyh tkanej. *Biosovmestimye materialy (uchebnoe posobie)*. Pod red. V.I. Sevast'janova, M.P. Kirpichnikova. M.: MIA, 2011. Chast' II: 271–294.
 27. Ingrosso F, Ruiz-López MF. Modeling Solvation in Supercritical CO₂. *Chemphyschem*. 2017; 18: 2560–2572. doi: 10.1002/cphc.201700434.
 28. Seo Y, Jung Y, Kim SH. Decellularized heart ECM hydrogel using supercritical carbon dioxide for improved angiogenesis. *Acta Biomater*. 2018; 67: 270–281. doi: 10.1016/j.actbio.2017.11.046. PMID: 29223704.
 29. ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*». GOST ISO 10993-5-2011 «Izdelija medicinskie. Ocenka biologicheskogo dejstva medicinskih izdelij. Chast' 5. Issledovanija na citotoksichnost': metody *in vitro*».
 30. Sun Y, Yan L, Chen S, Pei M. Functionality of decellularized matrix in cartilage regeneration: A comparison of tissue versus cell sources. *Acta Biomater*. 2018; 74: 56–73. doi: 10.1016/j.actbio.2018.04.048. PMID: 29702288.

Статья поступила в редакцию 8.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 8.04.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЙ ПРЕПАРАТА ГАЛАВИТ®

Е.Г. Кузнецова¹, О.М. Курылева¹, Л.А. Саломатина¹, С.В. Курсаков², З.З. Гоникова¹,
А.О. Никольская¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

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

² Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Введение. Иммуномодулятор Галавит® является перспективным отечественным препаратом для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний. Ранее авторами была разработана и исследована *in vitro* его новая лекарственная форма – трансдермальная терапевтическая система (ТТС). Положительные результаты экспериментов позволили перейти к изучению фармакокинетических параметров ТТС Галавит® на животных. **Целью** данной работы является сравнение фармакокинетических параметров внутримышечного и трансдермального введений иммуномодулятора Галавит® в экспериментах на животных. **Материалы и методы.** В качестве субстанции использовали аминоксидигидрофалазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг (торговое название Галавит®, производитель ООО «СЭЛВИМ»). Изучение фармакокинетики при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 4,5–5,0 кг. Определение концентрации аминоксидигидрофалазиндиона натрия в плазме крови животных производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по специально разработанной методике. **Результаты.** В отличие от инъекционного способа введения при чрескожном введении аминоксидигидрофалазиндиона натрия наблюдается длительное и равномерное поступление лекарственного вещества (ЛВ) в организм. При этом максимальная концентрация препарата Галавит® в крови для доз 40 мг – $0,172 \pm 0,054$ мкг/мл и для 80 мг – $1,16 \pm 0,22$ мкг/мл сохраняется на постоянном уровне в течение 9 и 8 часов соответственно. Относительная биодоступность трансдермальной терапевтической системы Галавит® составила 0,65 и 1,06 для тех же доз. **Заключение.** Показано, что аппликация трансдермальной терапевтической системы Галавит® 80 мг обеспечивает биодоступность, аналогичную внутримышечному введению данного ЛВ в той же дозе. При этом значительно снижается его максимальная концентрация в крови и увеличивается время удержания препарата Галавит® в организме более чем в 10 раз, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта. В связи с возрастанием в настоящее время интереса к применению иммуномодулятора Галавит® при коронавирусной инфекции COVID-19 разработка и исследование новой лекарственной формы является перспективной задачей.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, аминоксидигидрофалазиндион натрия, иммуномодулятор, фармакокинетика.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Corresponding author: Evgenia Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF TRANSDERMAL AND INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF GALAVIT®

E.G. Kuznetsova¹, O.M. Kuryleva¹, L.A. Salomatina¹, S.V. Kursakov², Z.Z. Gonikova¹, A.O. Nikolskaya¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

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

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Introduction. Immunomodulator Galavit® is a promising domestic drug for the prevention and treatment of various infectious diseases. Earlier, the authors have developed and investigated in vitro its new dosage form – transdermal therapeutic system (TTS). Positive results from experiments made it possible to proceed to the study of the pharmacokinetic parameters of Galavit® TTS in animals. **Objective:** to compare the pharmacokinetic parameters of intramuscular and transdermal administration of immunomodulator Galavit® in animal experiments. **Materials and methods.** Sodium aminodihydrophthalazinedione was used as a substance in the form of a powder to prepare a solution for intramuscular administration of 100 mg (trade name Galavit®, manufacturer SELVIM LLC). The pharmacokinetics of transdermal and intramuscular injections were studied in male Chinchilla rabbits weighing 4.5–5.0 kg. Serum sodium aminodihydrophthalazinedione concentrations in animals were determined by high-performance liquid chromatography using a specially developed technique. **Results.** In contrast to the injection method, a prolonged and uniform inflow of the drug substance (MP) into the body is observed for percutaneous administration of sodium aminodihydrophthalazinedione. The maximum serum Galavit® concentration for a 40 mg dose ($0.172 \pm 0.054 \mu\text{g/mL}$) and for a 80 mg dose ($1.16 \pm 0.22 \mu\text{g/mL}$) remained at a constant level for 9 and 8 hours, respectively. The relative bioavailability of the Galavit® transdermal therapeutic system was 0.65 and 1.06 for the same doses. **Conclusion.** Application of Galavit® 80 mg transdermal therapeutic system provides bioavailability that is similar to the intramuscular administration of this drug at the same dose. At the same time, its maximum serum concentration significantly decreases and the retention time of Galavit® in the body increases by more than 10 times, which can contribute to prolongation of the drug effect. Due to the current growing interest in the use of immunomodulator Galavit® for coronavirus infection COVID-19, the development and study of a new dosage form is a promising task.

Keywords: transdermal therapeutic system, sodium aminodihydrophthalazinedione, immunomodulator, pharmacokinetics.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований в области разработки и внедрения высокоактивных и конкурентоспособных лекарственных форм в лечебную практику. Все большее внимание уделяется новым системам и средствам доставки лекарственных веществ (ЛВ) с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, повышающими терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность лекарственной терапии [1, 2]. Одним из таких направлений является создание трансдермальных терапевтических систем (ТТС) – лекарственных форм контролируемого высвобождения, предназначенных для непрерывной подачи содержащихся в них лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного (ограниченного только медицинскими показаниями) времени с заранее заданной скоростью. Использование трансдермальной терапевтической системы позволяет не только увеличить биодоступность ЛВ,

но и исключить недостатки других способов его введения [3, 4].

В настоящее время в медицинской научной литературе широко обсуждается вопрос о правомерности и эффективности применения иммуотропных лекарственных препаратов, активирующих врожденный и адаптивный иммунитет с целью профилактики и лечения как инфекционных, так и целого ряда других заболеваний [5].

Представителем данной группы лекарственных средств является российский синтетический препарат Галавит® (действующее вещество – аминоксифидрофталазиндион натрия), обладающий иммуномодулирующим и выраженным противовоспалительным свойством.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность этого препарата в комплексном иммунокорректирующем лечении больных с вирусными и бактериальными гнойно-воспалительными заболеваниями [6, 7]. Например, было показано, что аминоксифидрофталазиндион натрия уменьшает

выраженность катарального и интоксикационного синдромов и статистически значимо снижает продолжительность при заболеваниях гриппом [8]. По данным другого исследования, при использовании этого препарата происходит уменьшение частоты и длительности инфекции, появляется возможность снизить потребность в антибиотикотерапии и нормализовать иммунный статус у детей, страдающих частыми ОРВИ [9].

Ранее авторами была разработана и исследована *in vitro* трансдермальная терапевтическая система [10, 11], содержащая аминодигидрофалазиндион натрия. Результаты проведенных экспериментов доказали принципиальную возможность трансдермального переноса ЛВ, что позволило перейти к исследованию ТТС Галавит® на животных *in vivo*.

Процесс создания лекарственных форм включает в себя ряд обязательных этапов, одним из которых является исследование фармакокинетики. По результатам экспериментального изучения фармакокинетических параметров лекарственного средства можно предсказать концентрацию препарата в крови (плазме), выбрать ориентировочную схему дозирования, которая затем корректируется в ходе клинических испытаний [12, 13]. Для определения содержания ЛВ в крови могут быть использованы различные методы, обеспечивающие надежный мониторинг концентрации фармакологического средства при выбранных условиях фармакокинетического эксперимента и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости. Наиболее часто применяется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [14–16].

Целью данной работы является сравнение фармакокинетических параметров внутримышечного и трансдермального введений иммуномодулятора Галавит® в экспериментах на животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Субстанцией служил аминодигидрофалазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 мг (торговое название Галавит®, производитель ООО «СЭЛВИМ»). Его молекулярная масса составляет 206 Да.

При изготовлении лабораторных образцов ТТС Галавит® были использованы вспомогательные вещества и материалы, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям действующей нормативной документации.

В состав микроэмульсионной композиции с ЛВ Галавит® входили следующие компоненты: вода очищенная (ФС.2.2.0019.18), 0,9% раствор натрия хлорида (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия), додецилсульфат натрия (AppliChem Panreac, Испания), мас-

ло ядер абрикосовых косточек (Desert Whale Jojoba Company Ltd., США), α -токоферола ацетат (BASF SE, Германия), докузат натрия (Sigma, США), эмульгатор Decaglyn PR-20 (Nikko Chemicals Co., Ltd, Япония).

Для создания ТТС Галавит® были выбраны составляющие: эластичный микрогубчатый материал Foam tape 9773 (3М, США), сорбирующая основа ПАЛВ-01 (ООО «Группа компаний Пальма», Россия), пленка Skotchpak 9730 (3М, США).

Также применяли следующие реактивы: цитрат натрия (НПО «РЕНАМ», Россия), калия фосфат 2-замещенный, 3-водный (Panreac, Испания), калия фосфат 1-замещенный (PCGroup, Россия), калия гидроксид (Panreac, Испания), ацетонитрил для хроматографии (Panreac, Испания), трифторуксусная кислота (Merck, Германия), фильтры шприцевые (celluloseacetate, 0,45 μ m, 25 mm, Agilent Technologies, Германия).

Оборудование

Оборудование, использованное в работе: диспергатор Heidolph DIAx 900 (Германия), ультразвуковой гомогенизатор HeilscherUIS250V, весы аналитические (GH-200 AND, Япония), центрифуга Hettich Rotina 38R (Германия), жидкостный хроматограф Agilent 1200 (AgilentTechnologies, США), снабженный УФ-детектором, автосамплером, дегазатором и термостатом колонок.

Методика проведения фармакокинетических исследований ЛВ Галавит® при внутримышечном введении и при использовании трансдермальной терапевтической системы

Изучение фармакокинетики аминодигидрофалазиндиона натрия при трансдермальном и внутримышечном введениях выполняли на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 4,5–5,0 кг.

Кролики получены из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья животных. Все экспериментальные животные разведены специально и ранее не участвовали в исследованиях. Карантин составил 14 дней. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

Исследование концентрации аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови кроликов при

трансдермальном и внутримышечном введениях проводили согласно разработанному дизайну. Животные были разделены на четыре группы по 3 особи. Первой и второй группе животных препараты вводили однократно внутримышечно в дозах 40 и 80 мг, в третьей и четвертой группе исследовали чрескожное введение ЛВ Галавит® в тех же дозах.

Аппликацию ТТС производили на предварительно выбритый участок кожи спины у основания шеи. Препарат наклеивали на здоровую кожу не ранее чем через сутки после процедуры удаления шерсти.

Забор крови животных производился до введения препарата, а также в дискретные интервалы времени из краевой ушной вены в пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия. Время забора крови при использовании ТТС составило 1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 20 и 24 часа аппликации. Для инъекционной формы иммуномодулятора – 3, 6, 10, 20, 30, 40, 50 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 часов после введения ЛВ. Пробирки центрифугировали 5 минут при 1500 об/мин, затем аккуратно отбирали плазму. Определение концентрации аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови кроликов производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по специально разработанной методике.

Методика ВЭЖХ

для количественного определения аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных

Пробоподготовка

Плазму крови объемом 600 мкл вносили в микроцентрифужную пробирку вместимостью 2,0 мл, прибавляли 200 мкл 50% раствора (по объему) трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали на вортекс-шейкере в течение 2 мин и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 10 мин. 500 мкл надосадочной жидкости переносили в микровиалу для ВЭЖХ объемом 1,5 мл, прибавляли 55 мкл 50% раствора (по массе) гидроксида калия и перемешивали.

Хроматографический анализ

Хроматографическое определение проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 в следующих условиях:

Хроматографическая колонка: Mediterranean Sea 18 25×0,46 см, 5 мкм (Teknokroma Analitica SA, Испания) с предколонкой размером 8×4 мм, заполненной тем же сорбентом.

Подвижная фаза: ацетонитрил: 0,015% раствор (по объему) трифторуксусной кислоты, pH = 2,5 (15:85). Подвижную фазу предварительно фильтро-

вали и дегазировали на устройстве для фильтрования под вакуумом.

Скорость потока подвижной фазы: 0,8 мл/мин.

Режим элюирования: изократический.

Температура термостата колонки: 25 °С.

Объем вводимой пробы: 10 мкл.

Детектирование: 221 нм.

Время хроматографирования: 16 мин

Время удерживания: около 11,7 мин.

Регистрация и обработка хроматограмм выполнены с помощью программного обеспечения ChemStation (Agilent, США), статистическая обработка результатов – с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003.

Нижний предел количественного определения Галавит®: 50,0 нг/мл.

Диапазон линейности методики: 50,0–2000 нг/мл.

Расчет фармакокинетических параметров

Фармакокинетический метод исследования позволяет дать ряд количественных характеристик процессам всасывания, метаболизма (биотрансформации), распределения и выведения ЛВ из организма. Для этого рассчитывали следующие параметры:

- $C_{\text{макс}}$ – максимальная концентрация препарата в плазме крови (мкг/мл);
- $T_{\text{макс}}$ – время достижения максимальной концентрации препарата (ч);
- AUC – суммарная площадь под кривой концентрации лекарственного препарата от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч·мкг/мл);
- AUMC – суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию ЛВ в организме от момента его попадания в организм до полного удаления из него (ч²·мкг/мл);
- $T_{1/2}$ – период полувыведения лекарственного препарата из организма – период, характеризующий скорость снижения концентрации ЛВ в исследуемых жидкостях и тканях организма (ч);
- MRT – среднее время удержания препарата в организме (ч);
- β – константа скорости элиминации (ч⁻¹);
- F – биодоступность; относительную биодоступность определяли путем сравнения с биодоступностью при внутримышечном введении и рассчитывали по формуле:

$$F = \frac{AUC_{(\text{ТТС})} \times D_{(\text{инъекция})}}{AUC_{(\text{инъекция})} \times D_{(\text{ТТС})}}$$

где AUC – площадь под кинетической кривой, D – доза препарата.

Расчет фармакокинетических параметров проводили модельно-независимым методом.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. Кроме того, использовали двусторонний t-критерий Стьюдента [17]. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей при трансдермальном и внутримышечном введениях иммуномодулятора Галавит® *in vivo*.

Усредненные фармакокинетические кривые аминодигидрофталазиндиона натрия при аппликации ТТС и внутримышечной инъекции в дозе 40 и 80 мг представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

При внутримышечном введении 40 мг аминодигидрофталазиндиона натрия максимум концентрации достигался через 10 минут и составил порядка $11,6 \pm 0,9$ мкг/мл. На 30-й минуте происходило резкое уменьшение концентрации препарата в крови в 2 раза. Через 2 часа она снизилась до $0,324 \pm 0,050$ мкг/мл, а через 4 часа была ниже предела количественного определения. При трансдермальном введении той же дозы препарата концентрация иммуномодулятора в крови возрастала медленно. К четвертому часу содержание ЛВ в крови составило $0,123 \pm 0,037$ мкг/мл. Через 6 часов оно достигло

максимального уровня $0,172 \pm 0,054$ мкг/мл и оставалось в пределах статистической погрешности постоянным на протяжении последующих 9 часов ($p > 0,05$). Далее наблюдали постепенное снижение уровня ЛВ в крови. К 24 часам аппликации концентрация аминодигидрофталазиндиона натрия в крови животных составила $0,099 \pm 0,034$ мкг/мл.

При увеличении дозы аминодигидрофталазиндиона натрия до 80 мг максимальный уровень ЛВ в крови при внутримышечном введении возрос в 2 раза и к 10-й минуте стал равен $23,2 \pm 1,0$ мкг/мл (рис. 2). Через 1 час после инъекции произошло резкое падение до $3,82 \pm 0,42$ мкг/мл. После 7 часов концентрация иммуномодулятора была ниже уровня определения. При чрескожном поступлении препарата Галавит® максимальная концентрация составила $1,16 \pm 0,22$ мкг/мл через 6 часов с начала аппликации трансдермальной системы. Отметим, что с 4-го по 12-й час исследования концентрация ЛВ в крови животных была практически постоянной ($p > 0,05$).

Таким образом, при чрескожном введении аминодигидрофталазиндиона натрия наблюдалось длительное и равномерное поступление лекарственного вещества в кровь с сохранением ее концентрации в крови на постоянном уровне в течение 8–9 часов.

Отметим, что при внутримышечном введении иммуномодулятора Галавит® увеличение дозы в 2 раза привело к увеличению максимальной концентрации ЛВ в крови также в 2 раза. В случае чрескожного введения такое же двукратное изменение дозы вызы-

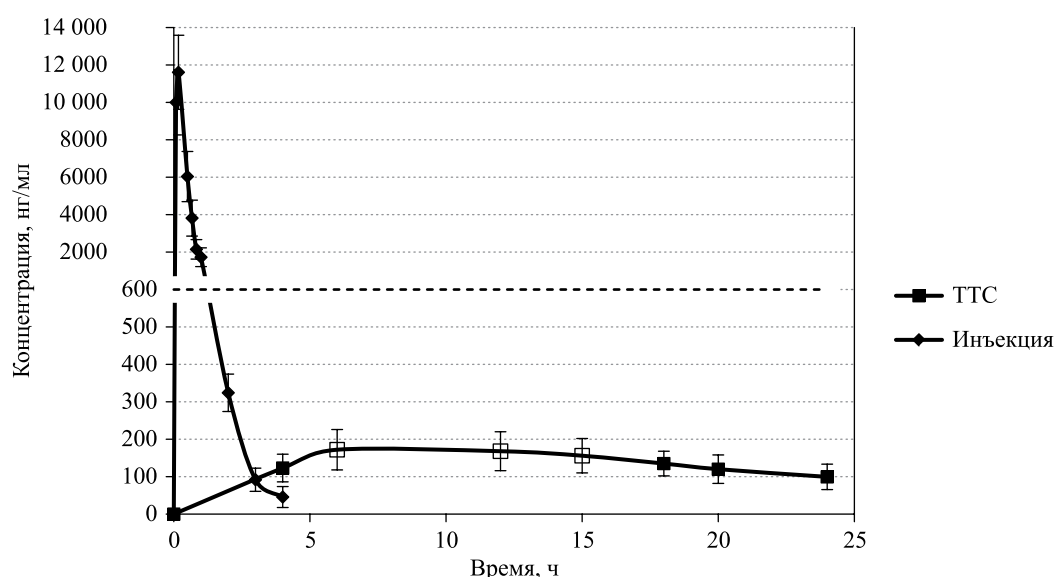


Рис. 1. Усредненная динамика концентрации ($\pm\sigma$) аминодигидрофталазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 40 мг. Различия значений точек ($\square$) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

Fig. 1. Averaged dynamics of the concentration ($\pm\sigma$) of sodium aminodihydrophthalazinedione in the blood plasma of experimental animals with intramuscular and transdermal administration of a 40 mg dose. Differences in point values ($\square$) are statistically insignificant ($p > 0.05$)

вало возрастание максимального уровня препарата в крови в 6,7 раза. Такое увеличение диффузионного потока препарата через кожу, не пропорциональное повышению содержания ЛВ в ТТС Галавит®, следует учитывать при подборе терапевтической дозы в трансдермальной форме.

Рассчитанные фармакокинетические параметры аминодигидрофталазиндиона натрия при однократном трансдермальном и внутримышечном введениях двух различных доз экспериментальным животным представлены в таблице.

Снижение концентрации аминодигидрофталазиндиона натрия в крови после стационарного периода

при аппликации ТТС характеризовалось временем половинного убывания $T_{1/2}$, которое составило примерно 9,8 часа для дозы 40 мг и 4,6 часа для 80 мг. Среднее время удержания препарата в организме MRT было примерно равно 8,4 и 10,1 часа для меньшего и большего содержания ЛВ в ТТС соответственно.

При внутримышечном введении иммуномодулятора период полувыведения $T_{1/2}$ был равен 0,25 и 0,38 часа, а среднее время присутствия препарата в организме – 0,55 и 0,84 часа для дозы 40 и 80 мг.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что применение трансдермальной

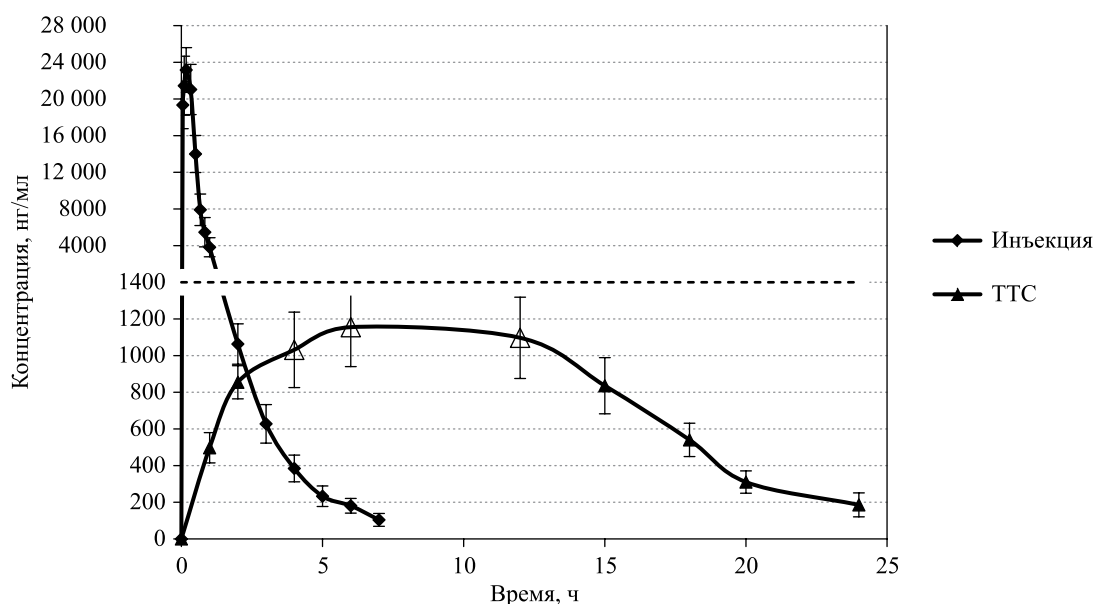


Рис. 2. Усредненная динамика концентрации ($\pm\sigma$) аминодигидрофталазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 80 мг. Различия значений точек (Δ) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

Fig. 2. Averaged dynamics of the concentration ($\pm\sigma$) of sodium aminodihydrophthalazinedione in the blood plasma of experimental animals with intramuscular and transdermal administration of a 80 mg dose. Differences in point values (Δ) are statistically insignificant ($p > 0.05$)

Таблица

Фармакокинетические параметры аминодигидрофталазиндиона натрия у кроликов при его трансдермальном и внутримышечном введениях

Pharmacokinetic parameters of sodium aminodihydrophthalazinedione in rabbits with transdermal and intramuscular administration

Параметры	Способ введения, доза			
	трансдермальный		внутримышечный	
	40 мг (n = 3)	80 мг (n = 3)	40 мг (n = 3)	80 мг (n = 3)
$C_{\text{макс}}$, МКГ/МЛ	0,172	1,155	11,6	23,2
$T_{\text{макс}}$, ч	6	6	0,17	0,17
β , 1/ч	0,0702	0,1686	2,74	1,81
$T_{1/2}$, ч	9,8	4,6	0,25	0,38
AUC, ч·МКГ/мл	4,7	18,6	7,21	17,54
AUMC, ч ² ·МКГ/мл	39,4	187,7	3,98	14,71
MRT, ч	8,4	10,1	0,55	0,84

терапевтической системы по сравнению с внутримышечным введением увеличивает среднее время удержания препарата в организме более чем в 12–15 раз. Период полувыведения также увеличивается более чем в 10 раз.

Рассчитанная относительная биодоступность трансдермальной терапевтической системы Галавит® составила 0,65 для 40 мг и 1,06 для 80 мг. Полученные результаты говорят о том, что при увеличении дозы ЛВ биодоступность трансдермальной терапевтической системы становится равной биодоступности при внутримышечном введении иммуномодулятора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были проведены исследования фармакокинетики внутримышечного и трансдермального способов введения аминодигидрофалазиндиона натрия в дозах 40 и 80 мг на животных *in vivo*.

Было показано, что аппликация трансдермальной терапевтической системы Галавит® 80 мг обеспечивает биодоступность, равную биодоступности при внутримышечном введении данного ЛВ в той же дозе. При этом значительно снижается максимальная концентрация ЛВ в крови и более чем в 10 раз увеличивается время его удержания в организме, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта. Изменение концентрации ЛВ в крови при аппликации ТТС происходит постепенно в течение нескольких часов в отличие от ее резкого скачка при внутримышечном введении. Это несомненное преимущество трансдермальной системы Галавит® в случае длительного применения для профилактики и поддерживающей терапии.

Следует заметить, что в настоящее время возрос интерес к применению препарата Галавит® при коронавирусной инфекции COVID-19. Так, недавно появилась публикация о его эффективности при профилактике развития средних и тяжелых форм COVID-19 у медицинских работников в условиях высокого риска заражения SARS-COV-2 [18]. В связи с этим авторам представляется перспективным разработка и исследование отечественной трансдермальной лекарственной формы иммуномодулятора Галавит®.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сампиев АМ, Никифорова ЕБ, Давитавян НА. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств. *Новые технологии*. 2012; 2: 247–254. *Sampiev AM, Nikiforova EB, Davitavjan NA. Sovremennye dostizhenija v razrabotke i primenenii innovacionnyh lekarstvennyh sredstv. No-*

- vye tehnologii*. 2012; 2: 247–254. [In Russ, English abstract].
2. Леонова МВ. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1. *Лечебное дело*. 2009; 2: 21–31. *Leonova MV. Novye lekarstvennyye formy i sistemy dostavki lekarstvennyh sredstv: osobennosti peroral'nyh lekarstvennyh form. Chast' 1. Lechebnoe delo*. 2009; 2: 21–31. [In Russ].
3. Васильев АЕ, Краснюк ИИ, Равикумар С, Тохмахчи ВН. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2001; 35: 29–42. *Vasil'ev AE, Krasnjuk II, Ravikumar S, Tohmahchi VN. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennyh veshhestv (obzor). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2001; 35: 29–42. [In Russ].
4. Береговых ВВ, Пятигорская НВ, Прудкевич ЮА, Кедик СА. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств. *Вестник МИТХТ*, 2012; 7 (5): 17–22. *Beregovyh VV, Pjatigorskaja NV, Prudkevich JuA, Kedik SA. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy dostavki lekarstvennyh sredstv. Vestnik MITHT*, 2012; 7 (5): 17–22. [In Russ].
5. Хаитов РМ. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 101–106. *Haitov RM. Immunomodulatory: mify i real'nost'. Immunologija*. 2020; 41 (2): 101–106. [In Russ]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
6. Дядина КС, Земсков АМ, Бережнова ТА, Михайлова МД, Земскова ВА, Добросоцких ГВ. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2020; 2: 81–89. *Djadina KS, Zemskov AM, Berezhnova TA, Mihajlova MD, Zemskova VA, Dobrosockih GV. Perspektivy immunoterapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2020; 2: 81–89. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16625.
7. Лусс ЛВ, Мартынов-Радушинский АА. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? *Медицинский совет*. 2014; 2: 40–45. *Luss LV, Martynov-Radushinskij AA. Vtorichnaja immunnaja nedostatochnost'. Vsegda li nuzhny immunomodulatory? Medicinskij sovet*. 2014; 2: 40–45. [In Russ]. doi: 10.21518/2079-701X-2014-2-40-45.
8. Сологуб ТВ, Осиновец ОЮ. Применение иммуномодулирующего препарата галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист*. 2012; 2: 76–80. *Sologub TV, Osinovec OJu. Primenenie immunomodulirujushhego preparata galavit v kompleksnoj terapii grippa. Klinicist*. 2012; 2: 76–80. [In Russ, English abstract].
9. Румянцев АГ, Щербина АЮ. Эффективность препарата галавит у часто и длительно болеющих детей старше 6 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 6: 100–101. *Rumjancev AG, Shherbina AJu. Jefferktivnost' preparata galavit u chasto i dlitel'no bolejuushih detej starshhe 6 let. Rossijskij vest-*

- nik perinatologii i pediatrii*. 2008; 6: 100–101. [In Russ, English abstract].
10. Кузнецова ЕГ, Курылева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9 (1): 92–97. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'janov VI. Jeksperimental'noe issledovanie diffuzii immunomoduljatora Galavit® v model'noj sisteme. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2020; 9 (1): 92–97. [In Russ, English abstract]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-92-97.
 11. Кузнецова ЕГ, Курылева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Применение синтетической и биологической тест-систем при разработке трансдермальных терапевтических систем. *Перспективные материалы*. 2020; 8: 49–59. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'janov VI. Primenenie sinteticheskoy i biologicheskoy test-sistem pri razrabotke transdermal'nyh terapevticheskikh sistem. *Perspektivnye materialy*. 2020; 8: 49–59. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/1028-978X-2020-8-49-58.
 12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja* / Pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K, 2012. 944 s.
 13. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. Под ред. С.Н. Быковского. М.: Перо, 2015. *Farmaceuticheskaja razrabotka: koncepcija i prakticheskie rekomendacii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlja farmacevticheskoy otrasli*. Pod red. S.N. Bykovskogo. M.: Pero, 2015.
 14. Жердев ВП, Воронина ТА, Гарибова ТЛ, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК и др. Оценка фармакокинетики и эффективности феназепама у крыс при трансдермальном и энтеральном способах введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (1): 50–53. Zherdev VP, Voronina TA, Garibova TL, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK i dr. Ocenka farmakokinetiki i jeffektivnosti fenazepama u krys pri transdermal'nom i jenteral'nom sposobah vvedeniya. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2003; 66 (1): 50–53. [In Russ].
 15. Narasimha Murthy S, Hiremath SR. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of transdermal drug delivery systems of salbutamol sulfate. *Int J Pharm*. 2004; 287 (1–2): 47–53.
 16. Basok YB, Salomatina LA, Tikhobaeva AA, Sevastianov VI. A Pharmacokinetic Study of Caffeine Transdermal Therapeutic Systems. *Advanced Metals, Ceramics and Composites* (ed. H. Tu, K. Solntsev, R. Zhou), Yunnan Publ. Group Corp., Kunming, China. 2013: 175–177.
 17. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001: 256. *Sergienko VI, Bondareva IB. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M.: GEOTAR-MED, 2001: 256.
 18. Колесов СВ, Горбатюк ДС, Пантелеев АА, Бернакевич АИ, Уколов КЮ. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофалазиндиомом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны». *Иммунология*. 2020; 41 (6): 527–539. Kolesov SV, Gorbatjuk DS, Panteleev AA, Bernakevich AI, Ukolov KJu. Profilaktika srednih i tjazhelyh form COVID-19 aminodigidroftalazindionom natrija (Galavit®) u medicinskogo personala «krasnoj zony». *Immunologija*. 2020; 41 (6): 527–539. [In Russ]. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539.

Статья поступила в редакцию 9.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 9.03.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-122-136

ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ И АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ РАЗЛИЧНОГО ПОЛИМЕРНОГО СОСТАВА С АТРОМБОГЕННЫМ И ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Л.В. Антонова¹, Е.О. Кривкина¹, В.Н. Сильников², О.В. Груздева¹, М.А. Резвова¹,
Т.Н. Акентьева¹, Т.В. Глушкова¹, В.О. Ткаченко³, В.М. Сахарова¹, Л.С. Барбараиш¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера» СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Создание сосудистых протезов с атромбогенным и противомикробным покрытием является очень актуальным направлением. **Цель.** Оценить биосовместимость и антимикробные свойства биodeградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием. **Материалы и методы.** Модифицирование поверхности биodeградируемых сосудистых протезов проведено через комплексообразование с поливинилпирролидоном, который был полимеризован с поверхностью полимерных каркасов посредством ионизирующего излучения в 10 и 15 кГр. Оценены физико-механические свойства и гемосовместимость. Проведены бактериологические исследования с использованием тест-штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* spp. ozaena № 5055, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ATCC3177, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853. **Результаты.** Отмечено отсутствие влияния модифицирующих манипуляций с участием ионизирующего излучения на физико-механические характеристики биodeградируемых протезов. Сосудистые протезы с атромбогенным и противомикробным покрытием проявляли атромбогенные свойства при контакте с кровью, в 5–7 раз снижая агрегацию тромбоцитов ($p < 0,05$). Также на поверхности матриксов с лекарственным покрытием выявлено снижение адгезии и индекса деформации тромбоцитов (для протезов на основе PCL последний уменьшился в 1,9 раза относительно немодифицированных аналогов ($p < 0,05$), на основе PHBV/PCL – в 1,3 раза относительно немодифицированных аналогов и в 1,5 раза относительно матриксов с поливинилпирролидоном ($p < 0,05$). При проведении бактериологических исследований обнаружено местное ингибирующее действие в месте наложения на агар матриксов с катионным амфифилом. Зон задержки роста не выявлено. Полимерный состав матриксов и использованная доза ионизирующего излучения не привели к разнице в бактериостатических свойствах матриксов с амфифилом. **Заключение.** Проведение полного цикла модифицирования поверхности полимерных биodeградируемых протезов на основе как PCL, так и композиции PHBV/PCL, привело к значимому повышению атромбогенных и противомикробных свойств протезов и не ухудшило физико-механические и биосовместимые свойства разрабатываемых конструкций.

Ключевые слова: биodeградируемые полимеры, сосудистый протез малого диаметра, атромбогенное лекарственное покрытие, катионный амфифил.

Для корреспонденции: Антонова Лариса Валерьевна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел. (905) 906-04-51. E-mail: antonova.la@mail.ru

Corresponding author: Larisa Antonova. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation.
Phone: (905) 906-04-51. E-mail: antonova.la@mail.ru

EVALUATION OF THE BIOCOMPATIBILITY AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFTS OF VARIOUS POLYMER COMPOSITION WITH ATROMBOGENIC AND ANTIMICROBIAL DRUG COATING

L.V. Antonova¹, E.O. Krivkina¹, V.N. Silnikov², O.V. Gruzdeva¹, M.A. Rezvova¹,
T.N. Akentieva¹, T.V. Glushkova¹, V.O. Tkachenko³, V.M. Sakharova¹, L.S. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

³ Budker Institute of Nuclear Physics, Novosibirsk, Russian Federation

Creation of vascular grafts with atrombogenic and antimicrobial coating is a very important area. **Objective:** to evaluate the biocompatibility and antimicrobial properties of biodegradable vascular grafts of various polymer compositions with atrombogenic and antimicrobial drug coating. **Materials and methods.** Modification of the surface of the biodegradable vascular grafts was performed through complexation with polyvinylpyrrolidone, which was polymerized with polymer scaffold surface by means of ionizing radiation at 10 and 15 kGy. Physical and mechanical properties, as well as hemocompatibility were evaluated. Bacteriological studies were carried out using test strains of gram-negative and gram-positive microorganisms: *Klebsiella pneumoniae* spp. ozaena No. 5055, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ATCC3177, *Pseudomonas aeruginosa*. **Results.** There was no influence of modifying manipulations with ionizing radiation on the physical and mechanical characteristics of biodegradable prostheses. Vascular grafts with atrombogenic and antimicrobial coatings exhibited atrombogenic properties upon contact with blood, reducing platelet aggregation by 5–7 times ($p < 0.05$). Also decrease in adhesion and platelets deformation index was found on the surface of drug-eluting scaffolds (for PCL-based prostheses, the latter decreased by 1.9 times relative to unmodified counterparts ($p < 0.05$), for PHBV/PCL-based prostheses – by 1.3 times relative to unmodified counterparts and 1.5 times relative to scaffolds with polyvinylpyrrolidone ($p < 0.05$). Bacteriological studies revealed a local inhibitory effect in the place where scaffolds with cationic amphiphile were applied on agar. No growth retardation zones were identified. Polymeric composition of the scaffolds and the used dose of ionizing radiation did not lead to a difference in the bacteriostatic properties of the scaffolds with amphiphile. **Conclusion.** A full cycle of surface modification of biodegradable polymer prostheses based on both PCL and PHBV/PCL composition resulted in significant increase in the atrombogenic and antimicrobial properties of prostheses and did not worsen the physical-mechanical and biocompatible properties of the structures being developed.

Keywords: biodegradable polymers, small diameter vascular grafts, atrombogenic drug coating, cationic amphiphile.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из перспективных современных областей, занимающихся разработкой эффективных протезов кровеносных сосудов, является сосудистая тканевая инженерия [1]. Существуют различные подходы тканевой инженерии кровеносных сосудов, но все они направлены на создание функционального сосудистого имплантата, имеющего строение, схожее с организацией тканей нативной артерии, и демонстрирующего проходимость в отдаленный послеоперационный период. Основой подобного сосудистого протеза является искусственный трубчатый матрикс, чаще всего выполненный из биodeградируемых природных и/или синтетических полимеров, обладающих высокой биосовместимостью. Матрикс представляет собой каркас, который заселяется аутологичными клетками в условиях *in vitro* или *in situ*.

Широкое применение сосудистых протезов в медицине усилило потребность в полимерных материалах с антибактериальными свойствами. Точную этиологию инфицирования сосудистого протеза установить сложно, так как в большинстве случаев она носит многофакторный характер [2]. Обсеменение микроорганизмами сосудистого протеза может происходить как экзогенным, так и эндогенным путем (бактериемия) [3, 4]. Несмотря на размещение стерильного сосудистого протеза в неинфицированном поле, около 20% из них инфицируются, увеличивая процент последующей окклюзии протеза до 27% [5]. Данные обстоятельства требуют дополнительной антимикробной и атромбогенной защиты поверхности сосудистых протезов.

Патогенная микробная адгезия к поверхностям с последующим ростом и колонизацией клеток приводит к образованию биопленки с высокой устойчивостью к антибиотикам и защитным механизмам

хозяина [6, 7], что в клинической практике вызывает необходимость замены протеза. Это создает неудобства и увеличивает риск для пациента. Самый эффективный способ по предупреждению образования биопленки на поверхности протезного материала – предотвращение адгезии бактериальных клеток на начальном этапе инфицирования протезного материала. Этого можно добиться путем замены привычных протезных материалов на антимикробные биосовместимые полимеры [8, 9].

В сочетании с общими проблемами снижения эффективности антибактериальных препаратов в связи с появлением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью становится крайне актуальной разработка сосудистого протеза с высокой антибактериальной активностью и низкой вероятностью индуцирования лекарственной устойчивости. Выходом из сложившейся ситуации может быть подход, заключающийся во введении антибактериального препарата непосредственно в структуру протеза. С одной стороны, данный подход решает проблему локальной доставки препарата, а с другой – обеспечивает воздействие препарата на микроорганизмы до момента формирования ими биопленок.

В последнее десятилетие для доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов широкое распространение получили гидрогели – трехмерные полимерные сети, получаемые из водорастворимых или биodeградируемых природных или синтетических полимеров, в которых антибактериальный агент связан с полимерной матрицей посредством нековалентных взаимодействий [10].

Наиболее привлекательными соединениями с антимикробной активностью, к которым не развивается устойчивости микроорганизмов, относятся катионные амфифилы (КА) – молекулы с одной или несколькими положительно заряженными группами и липофильными фрагментами [11, 12]. Данные соединения являются синтетическими аналогами катионных природных антимикробных препаратов: они также способны вызывать нарушение трансмембранного потенциала, утечку цитоплазматического содержимого и в конечном итоге гибель клеток [13]. Большинство этих соединений обладают высокой эффективностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (в том числе к штаммам, устойчивым к антибиотикам) наряду с хорошей селективностью в отношении клеток млекопитающих. Возможность получения амфифилов, разрушающих бактериальные мембраны и в то же время имеющих другие бактериальные мишени, в значительной степени снижает вероятность возникновения резистентности к таким соединениям. Высокая стабильность данных соединений, в том числе в физиологических жидкостях, в сочетании с низкой стоимостью их синтеза делает эти соединения наибо-

лее перспективными кандидатами на роль низкомолекулярных модификаторов полимерных материалов с антибактериальными свойствами.

Создание тканеинженерного сосудистого протеза с высокопористой стенкой – крайне важный момент для полноценной миграции клеток в стенку протеза из кровотока и окружающих тканей и последующей пролиферации и дифференцировки клеток в сосудистом направлении. Однако протез с подобной архитектурой поверхности, безусловно, способен провоцировать тромбообразование. Поэтому дополнительная модификация поверхности тканеинженерных высокопористых сосудистых протезов малого диаметра лекарственными препаратами с антиагрегантной и антикоагулянтной активностью может предотвратить запуск процессов тромбообразования после имплантации подобных протезов в сосудистое русло.

Цель исследования – оценить биосовместимость и антимикробные свойства биodeградируемых сосудистых протезов различного полимерного состава с атромбогенным и противомикробным лекарственным покрытием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изготовление биodeградируемых сосудистых протезов

Методом электроспиннинга изготовлены две разновидности полимерных трубчатых каркасов диаметром 4 мм: из 12% раствора поли(ε-капролактона) (PCL; Sigma-Aldrich, США) и из полимерной композиции 2% раствор поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV, Sigma-Aldrich) и 12% раствор поли(ε-капролактона) (PCL, Sigma-Aldrich) в соотношении 1 : 2. В качестве растворителя использован 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропанол (Sigma-Aldrich, США). Электроспиннинг проводили на приборе Nanon-01A (МЕСС, Япония). Для изготовления протезов PCL выбран следующий режим: напряжение на игле – 22 kV, скорость подачи раствора полимера – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 1000 об/мин, скорость передвижения иглы – 60 мм/с, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см. Для изготовления протезов PHBV/PCL использован режим: напряжение на игле – 20 kV, скорость подачи раствора полимера – 0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 1000 об/мин, скорость передвижения иглы – 60 мм/с, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см.

Формирование атромбогенного покрытия на поверхности биodeградируемых сосудистых протезов

Дополнительная модификация поверхности протезов PCL и PHBV/PCL с целью повышения тром-

борезистентности проведена по собственной оригинальной методике [14]. Гидрогелевое покрытие на внутренней поверхности полимерного протеза формировали с помощью метода радиационной прививочной полимеризации. Для этого протезы PCL и PNBV/PCL диаметром 4 мм погружали на 30 мин в 5% раствор поливинилпирролидона (PVP, К 90; PanReas AppliChem, Германия) в этиловом спирте с полным заполнением внутреннего канала протезов. Далее протезы вынимали из раствора и сушили горизонтально в течение 24 часов на воздухе при комнатной температуре. Для проведения прививки PVP к поверхности протезов изделия помещали в стеклянные пробирки, которые заполняли инертным газом аргоном, герметично запаковывали парафилом и облучали ионизирующим излучением в двух различных режимах (с общей поглощенной дозой 10 и 15 кГр) с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5 МэВ 50 кВТ (производитель – ИЯФ им. Г.И. Будкера СО РАН, Россия). Таким образом, одновременно с модифицированием происходила стерилизация сосудистых протезов, поэтому дальнейшие манипуляции по формированию лекарственного покрытия проводили в стерильных условиях. Непривитый полимер отмывали водой для инъекций в течение 60 минут. Качество прививки оценивали методом ИК-спектроскопии, анализируя спектры ИК НПВО внутренней поверхности модифицированных протезов на приборе Bruker Vertex 80v (Германия) с приставкой ATR (Германия) в спектральной области 4000–500 см⁻¹.

Для создания лекарственного покрытия были выбраны два вещества – илопрост и катионный амфифил 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид без дополнительных реакционноспособных групп.

Илопрост (Ило, Bayer, Германия) – лекарственный препарат зарегистрирован на территории Российской

Федерации и разрешен к использованию в медицинских целях. Является синтетическим аналогом простагличина, ингибирует агрегацию, адгезию и реакцию высвобождения тромбоцитов; восстанавливает нарушенную микроциркуляцию при помощи индукции вазодилатации, торможения активации тромбоцитов, активации фибринолиза, восстановления и защиты эндотелия; подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия.

Катионные амфифилы (А) в целом, а 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид (Нано Тех-С, Россия) в частности, обладают рибонуклеазной активностью, и как следствие, высокой антибактериальной и противовирусной активностью [15–17]. Дополнительным аргументом в пользу выбора данного соединения является тот факт, что оно прошло все необходимые испытания и используется в ветеринарии в качестве противовирусного препарата Тривиджект (ООО «ТрионисВет», Россия) в виде раствора для инъекций.

Катионный амфифил, 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид без дополнительных реакционноспособных групп (соединение 3, рис. 1), был синтезирован, как описано ранее [16]. ЯМР-1Н спектр полученного соединения (3) совпадает с литературными данными [16].

Присоединение илопроста и катионного амфифила 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид к гидрогелевому покрытию выполняли посредством комплексообразования. Готовили стерильный модифицирующий раствор, содержащий катионный амфифил (А) в концентрации 0,25 мг/мл. Для этого 0,025 г амфифила 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид растворяли в 1–2 мл метанола. Полученный раствор медленно при пере-

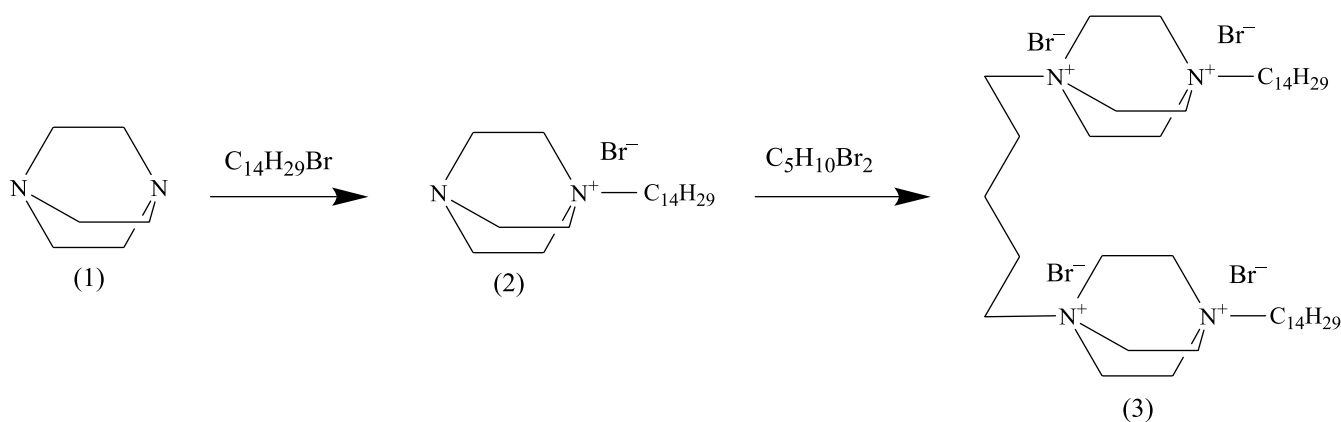


Рис. 1. Схема синтеза 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромид

Fig. 1. Synthesis scheme of 1,5-Bis-(4-tetradecyl-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)pentane tetrabromide

мешивании добавляли в колбу со стерильной водой для инъекций и доводили объем до 98 мл. После этого в раствор вводили 2 мл илопроста (Ило) из расчета 20 мкг на 100 мл (0,2 мкг/мл). Для присоединения лекарственных препаратов к PVP покрытию сосудистые протезы выдерживали в модифицирующем растворе, содержащем лекарственные препараты, в течение 30 минут. Далее готовые сосудистые протезы PCL/PVP/Ило/А и PHBV/PCL/PVP/Ило/А высушивали на воздухе в стерильных условиях и размещали в стерильные емкости для хранения.

В качестве немодифицированных контролей выступили образцы PCL и PHBV/PCL, в качестве групп сравнения – образцы PCL/PVP и PHBV/PCL/PVP с воздействием ионизирующего излучения в дозе 10 и 15 кГр. Все работы проведены в условиях стерильного бокса. Перечень опытных и контрольных групп представлен в табл. 1.

Таблица 1

Виды полимерных образцов
Types of polymer samples

Наименование образцов	
PHBV/PCL	PCL
PHBV/PCL/PVP – 10 кГр	PCL/PVP – 10 кГр
PHBV/PCL/PVP – 15 кГр	PCL/PVP – 15 кГр
PHBV/PCL/PVP/Ило/А – 10 кГр	PCL/PVP/Ило/А – 10 кГр
PHBV/PCL/PVP/Ило/А – 15 кГр	PCL/PVP/Ило/А – 15 кГр

Оценка физико-механических свойств

Оценку механических свойств биodeградируемых сосудистых протезов до и после осуществления дополнительного атромбогенного лекарственного покрытия проводили в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell) с использованием датчика с номинальной силой 50 Н. Скорость перемещения траверсы при испытании составила 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт. ст.). В качестве контроля использовали интактную сонную артерию овцы.

Оценка гемосовместимости

Гемолиз эритроцитов

Исследование гемолиза эритроцитов после контакта с поверхностью полимерных образцов проводили согласно стандарту ISO 10993.4. Использовали свежую донорскую кровь, в которую добавляли цитрат натрия 3,8% в соотношении 1 : 9 (цитрат : кровь).

Полимерные образцы размером 25 см² в количестве 5 шт. для каждого вида материала помещали в бюксы, содержащие 10 мл физиологического раствора. Бюксы выдерживали в термостате при температуре 37 °С в течение 120 мин. В качестве положительного и отрицательного контролей использовали физиологический раствор и дистиллированную воду соответственно. Через два часа после инкубации в каждый бюкс добавляли по 200 мкл цитратной крови и снова помещали в термостат на 60 мин при 37 °С. После инкубации полимерные образцы изымали из бюксов в соответствующие пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при 2800 об/мин с целью осаждения эритроцитов. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo SCIENTIFIC, США) при длине волны 545 нм.

Степень гемолиза (Н) в % определяли по формуле [18, 19]:

$$H (\%) = \frac{D_t - D_{ne}}{D_{pe} - D_{ne}} \times 100\%,$$

где D_t – оптическая плотность пробы, инкубируемой с исследуемым материалом; D_{ne} – оптическая плотность положительного контроля; D_{pe} – оптическая плотность пробы после 100% гемолиза.

За полное отсутствие гемолиза принимали среднее значение показателя оптической плотности при измерении физиологического раствора с кровью (положительный контроль), равное 0. За 100% гемолиз принимали среднее значение оптической плотности прибора при измерении дистиллированной воды с кровью (отрицательный контроль), которое составило 0,279.

Агрегация тромбоцитов

Исследование проводили согласно стандарту ISO 10993.4. Использовали свежую донорскую кровь, в которую добавляли цитрат натрия 3,8%, в соотношении 1 : 9 (цитрат : кровь). Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) кровь центрифугировали в течение 10 минут при 1000 об/мин. Бедную тромбоцитами плазму (БТП) получали при помощи повторного центрифугирования ОТП в течение 20 минут при 4000 об/мин. БТП использовали для калибровки прибора. В качестве положительного контроля выступила интактная обогащенная тромбоцитами плазма. Измерения осуществляли в спонтанном режиме без индукторов агрегации. Для восстановления уровня ионов Ca^{+2} в цитратной крови использовали раствор $CaCl_2$ с молекулярной массой 0,025 М, после чего производили измерения. Соотношение пробы и реагента составило 250 мкл ОТП + 25 мкл $CaCl_2$. Время контакта исследуемых образцов с ОТП – 3 минуты. Измерение максимума агрегации

тромбоцитов крови проводили на полуавтоматическом анализаторе агрегации тромбоцитов «АРАСТ 4004» (LABiТес, Германия).

Адгезия тромбоцитов

Образцы полимерных матриц (n = 2) размером 0,5 см² инкубировали в течение 2 ч при 37 °С в 300 мкл обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), полученной из свежей цитратной донорской крови при ее центрифугировании в течение 10 мин при 1200 об/мин. Далее исследуемые образцы промывали фосфатно-солевым буферным раствором (рН – 7,4) с целью удаления неадгезированных компонентов плазмы. После чего образцы фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида в течение 24 часов, промывали PBS и дегидротировали в серии спиртов восходящей концентрации от 30 до 100% в течение 15 минут в каждом с последующим досушиванием при комнатной температуре. Затем образцы монтировали на специальные столики с помощью углеродного скотча и на их поверхности формировали токопроводящее (Au/Pd) покрытие при помощи вакуумной установки EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия). Для анализа использовали 8 наиболее характерных полей, выбранных случайным образом. Адгезивную способность поверхности материалов оценивали по количеству тромбоцитов на 1 мм², по преобладанию типа тромбоцита на поверхности и по индексу их деформации (ИД), который рассчитывали по формуле [18–20]:

$$\text{ИД} = (\text{Количество типа I} \times 1 + \text{количество типа II} \times 2 + \text{количество типа III} \times 3 + \text{количество типа IV} \times 4 + \text{количество типа V} \times 5) / \text{общее количество тромбоцитов}$$

Типы тромбоцитов в зависимости от активации:

I – тромбоцит дискообразной формы, без деформации;

II – тромбоцит увеличен в размере с зачатками псевдоподий в виде выпячиваний;

III – тромбоцит значительно увеличен в размере, неправильной формы, с ярко выраженными псевдоподиями, тромбоциты имеют тенденцию скапливаться в более крупные конгломераты;

IV – распластаный тромбоцит, цитоплазма распространяется между псевдоподиями;

V – тромбоцит в виде пятна с гранулами, за счет распространения цитоплазмы псевдоподии не могут быть идентифицированы.

Бактериологические исследования

Для проведения бактериологического исследования использовали следующие штаммы микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* spp. *ozaena* № 5055, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ATCC3177, *Pseudomonas*

aeruginosa ATCC27853. Данные микроорганизмы были выбраны для эксперимента, ввиду того что они наиболее часто встречаются при инфекционных осложнениях в кардиохирургии. Определение чувствительности контрольных штаммов микроорганизмов к исследуемым полимерным матрицам проводили с помощью диско-диффузионного метода оценки чувствительности бактерий к катионному амфифилу (А), введенному в состав матрикса посредством комплексообразования с PVP в концентрации 0,25 мг/мл. Для приготовления суспензии микроорганизмов использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. Не позднее чем через 60 минут бактериальную суспензию наносили на чашки с агаром, штриховыми движениями в трех направлениях на всю поверхность агара таким образом, чтобы штрихи плотно прилегали друг к другу. Диски с полимерными матриксами раскладывали не позднее 15 минут после инокуляции чашек. Чашки инкубировали в термостате при температуре 35–36 °С в течение 24–48 часов.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили в программе Prism 7 (GraphPad, США). Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медианы и процентилей (Me, 25–75%). Для множественного сравнения использовали h-критерий Краскела–Уоллиса с применением поправки FDR, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты прививочной полимеризации поливинилпирролидона

В ИК-спектрах немодифицированных и модифицированных PVP матриц PNBV/PCL присутствовали полосы валентных колебаний C=O (эфирный карбонил) при 1724 см⁻¹, валентные полосы C–O были отмечены при 1278 и 1054 см⁻¹ (рис. 2) [21]. В спектрах всех исследуемых образцов также наблюдали полосы небольшой интенсивности при 2942 и 2865 см⁻¹, соответствующие асимметричным колебаниям метилен-кислородной группы (CH₂–O) и симметричным колебаниям метиленовой группы (CH₂–) соответственно [22]. В отличие от немодифицированных образцов, в спектрах PVP-модифицированных матриц присутствовала полоса при 1654 см⁻¹, относящаяся к карбонилу амидной группы пирролидинового кольца [23], что свидетельствует о прививке полимера к поверхности сосудистого протеза. Отсутствие изменений положения и интенсивности характеристических полос в ИК-спектре

PHBV/PCL говорит о незначительном влиянии условий модифицирования, в частности ионизирующего излучения на структуру материала. Аналогичная картина была получена при исследовании полимерных сосудов на основе PCL.

Физико-механические свойства

Оценку долгосрочной проходимости разрабатываемых сосудистых протезов планируется проводить на модели овцы. Поэтому в процессе изучения физико-механических свойств протезов в качестве

дополнительной группы сравнения выбрана сонная артерия овцы.

Процедура полимеризации промежуточного полимера PVP с поверхностью матриксов из PCL с помощью ионизирующего излучения в 10 и 15 кГр снизила в 1,6 раза предел прочности ($p < 0,05$) и незначительно повысила Модуль Юнга данных матриксов (табл. 2).

В то же время модификация PVP матриксов PHBV/PCL не отразилась на их прочностных свойствах, но привела к повышению Модуля Юнга в 1,9 раза

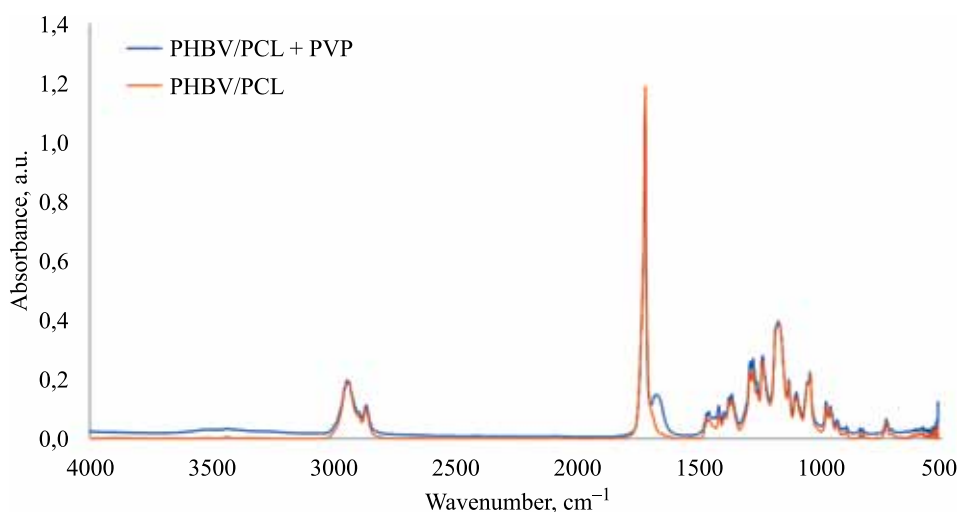


Рис. 2. ИК-спектры немодифицированной и модифицированной PVP внутренней поверхности полимерного сосудистого графта на примере PHBV/PCL

Fig. 2. IR spectra of unmodified and modified PVP of the inner surface of a polymer vascular graft using PHBV/PCL as an example

Таблица 2

Механические свойства полимерных трубчатых каркасов до и после модифицирования в сравнении с сонной артерией овцы

Mechanical properties of polymer tubular scaffolds before and after modification in comparison with sheep carotid artery

Вид образца	n	Напряжение, МПа	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа
Сонная артерия овцы	14	1,2 (1,06–1,9)	158,5 (126,0–169,5)	0,49 (0,39–0,66)
PHBV/PCL	7	3,99 (3,71–4,23) [#]	1438,0 (1403,0–1510,0) [#]	11,52 (10,66–12,21) [#]
PCL	7	5,84 (5,56–6,13) [#]	1391,0 (1350,0–1413,0) [#]	9,33 (9,23–9,55) [#]
PHBV/PCL/PVP – 10 кГр	7	3,74 (3,5–3,83) [#]	1302,0 (1234,0–1360,0)* [#]	22,39 (21,59–23,71)* [#]
PHBV/PCL/PVP – 15 кГр	7	3,61 (3,23–4,01) [#]	1202,0 (1120,0–1298,0)* [#]	19,8 (18,23–20,9)* [#]
PCL/PVP – 10 кГр	7	3,56 (3,51–3,7)* [#]	1297,0 (1258,0–1342,0)* [#]	10,66 (10,37–11,01)* [#]
PCL/PVP – 15 кГр	7	3,75 (3,48–4,01)* [#]	1183,0 (1157,0–1215,0)* [#]	12,86 (11,86–14,06)* [#]
PHBV/PCL/PVP/Ио/А – 10 кГр	7	3,57 (3,28–3,93) [#]	1258,0 (1200,0–1392,0)* [#]	15,24 (14,78–15,84)* [#]
PHBV/PCL/PVP/Ио/А – 15 кГр	7	3,89 (3,88–3,99) [#]	1364,0 (1343,0–1393,0)* [#]	14,55 (13,22–15,24)* [#]
PCL/PVP/Ио/А – 10 кГр	7	3,77 (3,66–3,87)* [#]	1421,0 (1380,0–1467,0) [#] ▲	9,54 (9,43–9,76) [#] ▲
PCL/PVP/Ио/А – 15 кГр	7	4,02 (3,8–4,18)* [#]	1454,0 (1433,0–1458,0)* [#] ▲	10,15 (9,82–10,57)* [#] ▲

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно PHBV/PCL или PCL; [#] – $p < 0,05$ относительно сонной артерии овцы; ▲ – $p < 0,05$ относительно PHBV/PCL-PVP облучение 15 кГр или PCL-PVP облучение 15 кГр.

Note. * – $p < 0.05$ relative to PHBV/PCL or PCL; [#] – $p < 0.05$ relative to the sheep carotid artery; ▲ – $p < 0.05$ relative to 15 kGy PHBV/PCL-PVP irradiation or 15 kGy PCL-PVP irradiation.

($p < 0,05$). Последующая модификация амфифилом и илопростом методом комплексообразования не повлияла на показатель прочности матриксов PCL, модифицированных PVP, но снизила жесткость матриксов PHBV/PCL, приобретенную в процессе полимеризации с PVP. Таким образом, процедура формирования лекарственного покрытия на поверхности сосудистых протезов PHBV/PCL и PCL с участием ионизирующего излучения не приводила к значимому изменению физико-механических характеристик протезов.

Гемосовместимые свойства

Изучение агрегационной активности тромбоцитов выявило статистически значимые отличия между интактной ОТП и всеми исследуемыми группами матриксов (табл. 3).

При сравнении двух видов немодифицированных матриксов PHBV/PCL и PCL между собой достоверных отличий не выявлено. Полимеризация поверхности матриксов с PVP под воздействием ионизирующего излучения 15 кГр несколько увеличила агрегацию тромбоцитов к поверхности матриксов. Однако последующая процедура комплексообразования полимеризованного PVP с илопростом и амфифилом в 6–7 раз снизила агрегацию тромбоцитов по сравнению с результатами интактной ОТП ($p < 0,05$). Такое значимое снижение агрегации тромбоцитов, по-видимому, связано с действием илопроста. Присутствие амфифила в дозировке 0,25 мг/мл не при-

вело к достоверному увеличению агрегации тромбоцитов.

Гемолиз эритроцитов не превышал допустимые 2% при контакте эритроцитов с поверхностью всех разновидностей матриксов. Межгрупповых достоверных различий также не выявлено.

Адгезия тромбоцитов

После контакта немодифицированных матриксов PHBV/PCL и PCL с интактной ОТП количество тромбоцитов на поверхности матриксов PCL было в 3 раза больше, чем на поверхности PHBV/PCL (табл. 4, рис. 3, 4). На немодифицированных матриксах преобладали тромбоциты II и III типа, однако ИД тромбоцитов после контакта с поверхностью PCL оказался в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем при контакте тромбоцитов с поверхностью матриксов PHBV/PCL.

После полимеризации поверхности PCL-матриксов с PVP с применением облучения в дозе 10 и 15 кГр не отмечено достоверных изменений степени адгезии тромбоцитов относительно немодифицированных PCL-матриксов. Однако обращает на себя внимание увеличение доли тромбоцитов IV типа при использовании облучения дозой 15 кГр.

Пришивка PVP к поверхности PHBV/PCL матриксов увеличила степень адгезии тромбоцитов вне зависимости от используемой дозы облучения почти в 2 раза с некоторым увеличением числа тромбоцитов IV типа при использовании дозы облучения 15 кГр. Однако ИД тромбоцитов после полимери-

Таблица 3

Максимум агрегации тромбоцитов крови человека после контакта с модифицированными и немодифицированными полимерными матриксами

Maximum aggregation of human blood platelets after contact with modified and unmodified polymer scaffolds

Вид образца	Максимум агрегации тромбоцитов, % Ме (25–75%)	Степень гемолиза эритроцитов, % Ме (25–75%)
PHBV/PCL	87,23 (83,95–89,84)*	0,504 (0,0–1,01)
PCL	87,23 (83,27–89,35)*	0,504 (0,0–1,01)
PHBV/PCL/PVP – 10 кГр	85,8 (84,37–89,03)*	0,704 (0,5–1,01)
PHBV/PCL/PVP – 15 кГр	88,53 (86,59–89,37)*	0,2 (0,0–0,5)
PCL/PVP – 10 кГр	83,51 (82,68–86,60)*	0,2 (0,0–0,5)
PCL/PVP – 15 кГр	90,12 (82,57–90,60)*	0,704 (0,5–1,01)
PHBV/PCL/PVP/Ило/А – 10 кГр	12,1 (11,05–12,78)* #	0,2 (0,0–0,5)
PHBV/PCL/PVP/Ило/А – 15 кГр	12,18 (11,15–12,24)* #	0,5 (0,0–0,5)
PCL/PVP/Ило/А – 10 кГр	10,86 (9,04–11,39)* #	0,504 (0,0–1,01)
PCL/PVP/Ило/А – 15 кГр	10,7 (10,38–17,23)* #	0,404 (0,0–1,01)
Интактная обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП)	74,65 (72,45–75,31)	–

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно интактной ОТП; # – $p < 0,05$ относительно немодифицированных матриксов PCL и PHBV/PCL.

Note. * – $p < 0.05$ relative to intact PRP; # – $p < 0.05$ relative to unmodified PCL and PHBV/PCL scaffolds.

зации поверхности матриксов с PVP не претерпел достоверных изменений.

При анализе поверхности матриксов PCL/PVP/По/А – 10 кГр после контакта с интактной ОТП выявлено достоверное снижение относительно матриксов PCL/PVP – 10 кГр как количества адгезированных тромбоцитов, так и ИД тромбоцитов – в 1,5 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$). При контакте с поверхностью матрикса PCL/PVP/По/А – 15 кГр исследуемые показатели уменьшились в 1,3 и 1,5 раза соответственно.

Формирование атромбогенного и противомикробного лекарственного покрытия По/А на поверхности матриксов PHBV/PCL/PVP – 15 кГр в 1,5 раза снизило количество адгезированных тромбоцитов и в 2 раза уменьшило количество тромбоцитов III типа с превалированием на поверхности матриксов PHBV/PCL/PVP/По/А – 10 кГр и PHBV/PCL/PVP/По/А – 15 кГр тромбоцитов I и II типа, что в итоге привело к снижению ИД тромбоцитов в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического исследования

На рис. 5, 6 представлены фотографии, полученные при оценке бактериостатических свойств матриксов различного полимерного состава, содержащих катионный амфифил в концентрации 0,25 мг/мл при дозах облучения 10 и 15 кГр. В сравнительном

аспекте изучены бактериостатические свойства немодифицированных матриксов. Выявлено, что во всех образцах, содержащих катионный амфифил, подавление роста *Klebsiella pneumoniae* spp. ozaena № 5055, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ATCC3177, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 носило местное ингибирующее действие в месте наложения матриксов на агар. Зон задержки роста не выявлено. Полимерный состав матриксов и использованная доза ионизирующего излучения не привели к разнице в бактериостатических свойствах матриксов с амфифилом.

Немодифицированные матрицы не обладали бактериостатическим эффектом: в месте наложения матриксов продолжен рост колоний.

Для того чтобы проверить возможность матриксов вызывать гемолиз эритроцитов, был использован агар Мюллера–Хинтона с кровью (рис. 7). *K. pneumoniae* не обладает гемолитическими свойствами, поэтому был выбран именно этот микроорганизм. В результате наблюдалось отсутствие гемолиза как вокруг матриксов, так и в зоне его локализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поверхностная модификация биodeградируемых сосудистых протезов на основе PCL и PHBV/PCL осуществлена с помощью формирования на их

Таблица 4

Показатели адгезии тромбоцитов после контакта с полимерными матриксами PHBV/PCL и PCL в зависимости от варианта поверхностной модификации

Platelet adhesion indicators after contact with polymer scaffolds PHBV/PCL and PCL depending on the surface modification variant

Вид образца	Тип тромбоцита, %					Количество тромбоцитов на 1 мм ² Me (25–75%)	Индекс деформации Me (25–75%)
	I	II	III	IV	V		
PHBV/PCL	7,7	30,8	53,8	7,7	0,0	578,0 (0,0–1349,0)	1,75 (0,0–2,9)
PCL	4,7	46,5	41,9	4,7	2,3	1734,0 (866,9–3179,0)*	2,5 (2,0–2,7)*
PHBV/PCL/PVP – 10 кГр	49,0	1,0	48,0	2,0	0,0	953,0 (1,0–2689,0)*	1,85 (0,0–2,9)
PHBV/PCL/PVP – 15 кГр	3,0	27,3	45,5	21,2	3,0	1156,0 (0,0–3082,0)*	1,91 (0,0–2,9)
PCL/PVP – 10 кГр	8,1	64,9	16,2	10,8	0,0	1927,0 (96,3–3082,0)**	2,2 (0,5–2,5)
PCL/PVP – 15 кГр	12,5	25,5	12,5	50,0	0,0	1728,0 (846,4–3058,0) ^σ	1,9 (0,0–2,8)
PHBV/PCL/PVP/По/А – 10 кГр	25,0	50,0	21,6	3,4	0,0	768,6 (0–1366,0)	1,3 (0,0–2,6)**
PHBV/PCL/PVP/По/А – 15 кГр	12,5	62,5	18,8	6,2	0,0	770,6 (0–1445,0) ^σ	1,3 (0,0–2,4) ^σ
PCL/PVP/По/А – 10 кГр	3,7	56,0	31,4	8,9		1310,0 (0,0–3176,0) ^α	1,3 (0,0–2,6) ^{# α}
PCL/PVP/По/А – 15 кГр	4,7	6,3	71,8	17,2		1349,0 (0,0–3275,0)	1,3 (0,0–2,8) ^{# β}

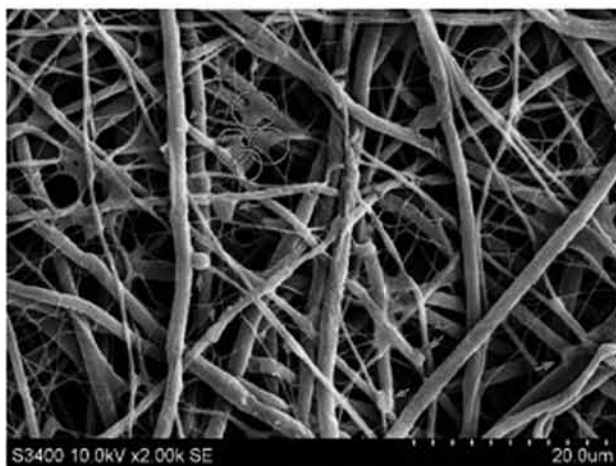
Примечание. * – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PHBV/PCL; ** – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PHBV/PCL/PVP – 10 кГр; ^σ – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PHBV/PCL/PVP – 15 кГр; [#] – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PCL; ^α – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PCL/PVP – 10 кГр; ^β – $p < 0,05$ относительно показателей матрикса PCL/PVP – 15 кГр.

Note. * – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PHBV/PCL scaffold; ** – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PHBV/PCL/PVP – 10 kGy scaffold; ^σ – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PHBV/PCL/PVP – 15 kGy scaffold; [#] – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PCL scaffold; ^α – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PCL/PVP – 10 kGy scaffold; ^β – $p < 0.05$ relative to the parameters of the PCL/PVP – 15 kGy scaffold.

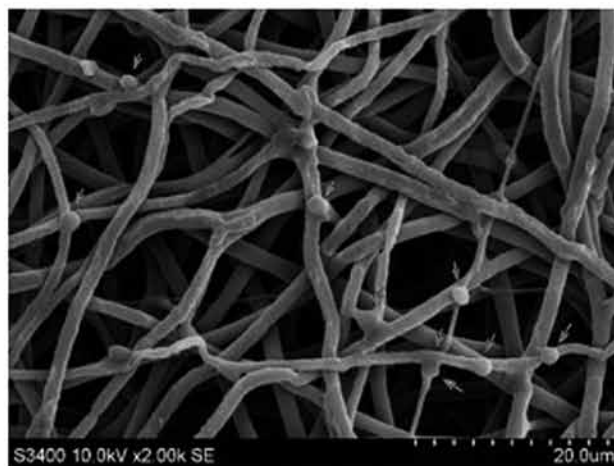
внутренней поверхности гидрогелевого покрытия из поливинилпирролидона, который способен не только связывать лекарственные средства в результате

комплексообразования, но и временно (до своего полного рассасывания) занимать полость пор, что значительно снижает риск адгезии тромбоцитов к по-

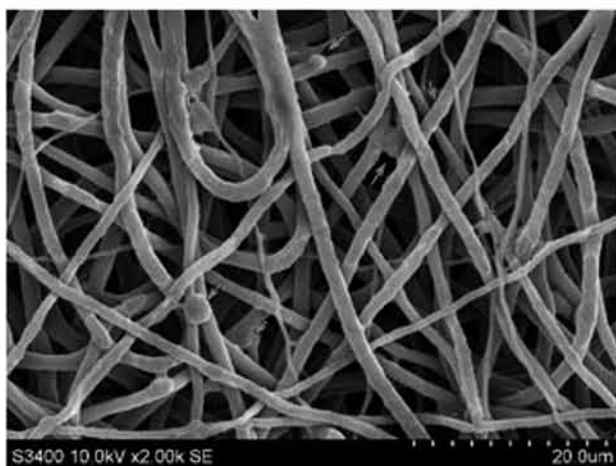
PCL



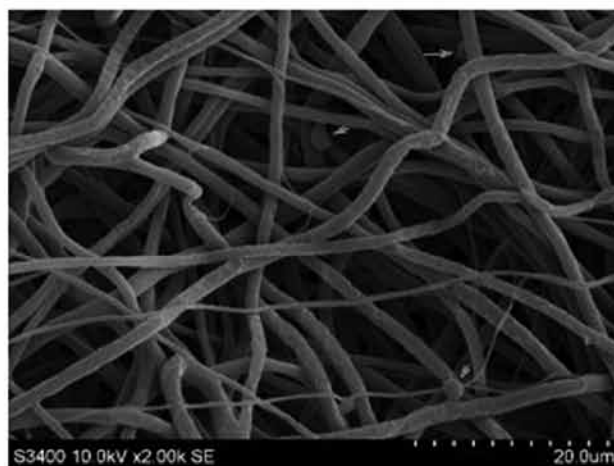
PCL/PVP – 10 кГр



PCL/PVP – 15 кГр



PCL/PVP/По/А – 10 кГр



PCL/PVP/По/А – 15 кГр

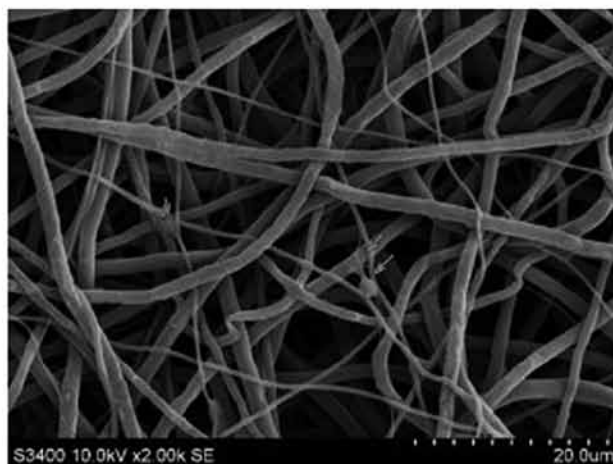


Рис. 3. Поверхность матриксов PCL после контакта с обогащенной тромбоцитами плазмой, $\times 2000$. Стрелками и окружностями указаны тромбоциты

Fig. 3. Surface of PCL scaffolds after contact with platelet-rich plasma, $\times 2000$. Arrows and circles indicate platelets

верхности протеза после имплантации последнего в сосудистое русло. Кроме того, известная гидрофильность PVP способствует снижению степени адгезии

белковых молекул и форменных элементов крови, в частности, тромбоцитов, а также предотвращению конформационных изменений белковых структур.

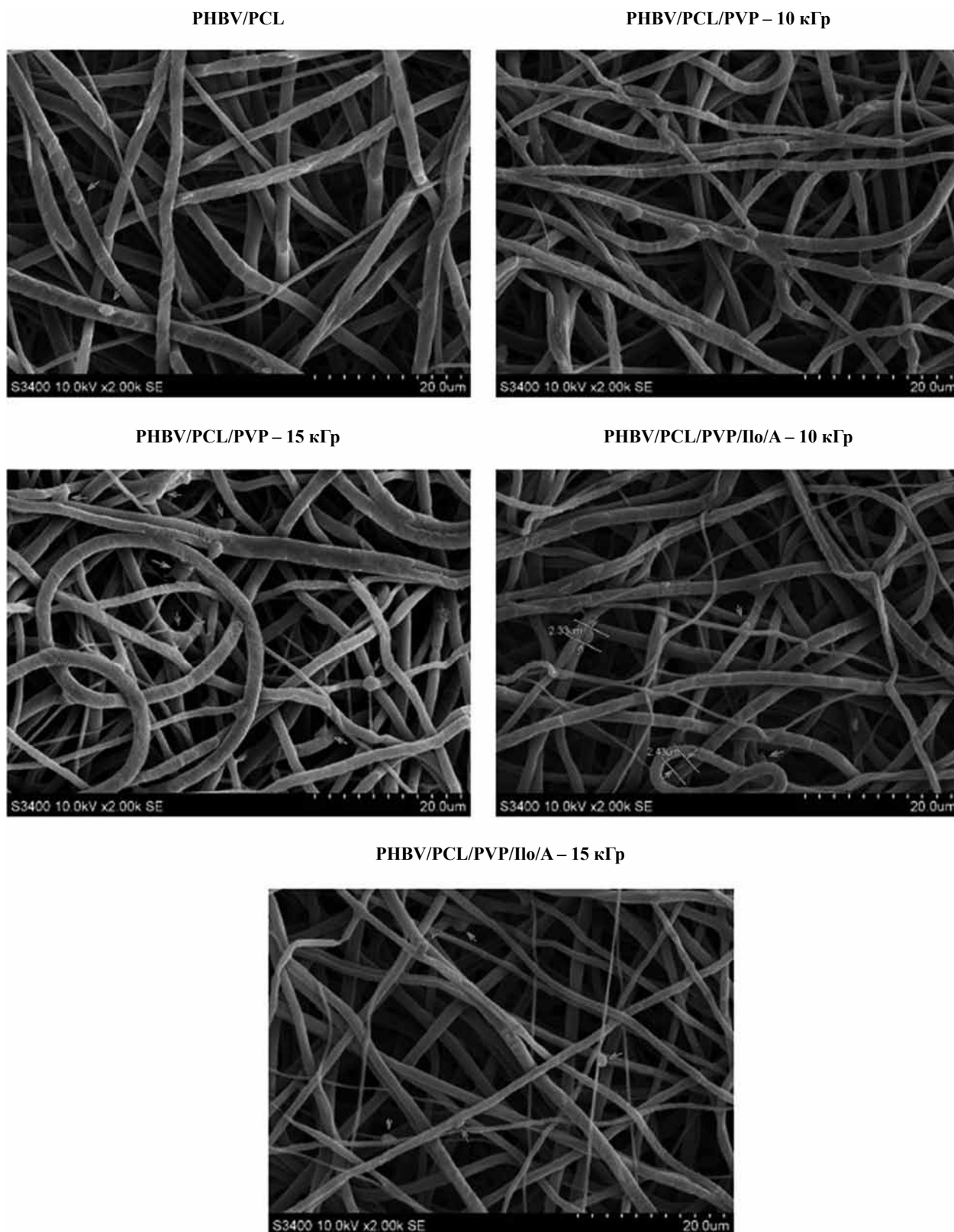


Рис. 4. Поверхность матриксов PHBV/PCL после контакта с обогащенной тромбоцитами плазмой, $\times 2000$. Стрелками указаны тромбоциты

Fig. 4. Surface of PHBV/PCL scaffolds after contact with platelet-rich plasma, $\times 2000$. Arrows indicate platelets

Подвижность макромолекулярных цепей в гидрогелях также обуславливает высокую скорость десорб-

ции молекул белка, что усиливает атромбогенный потенциал PVP [24].

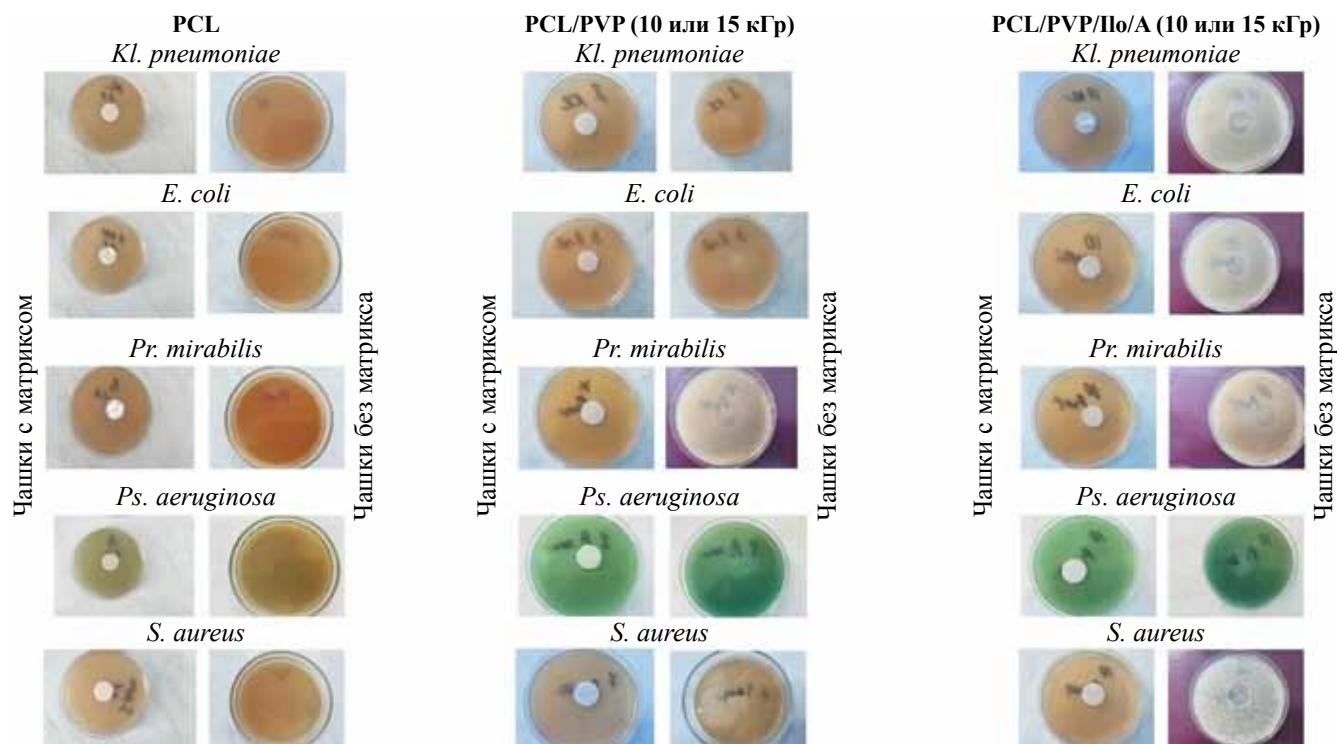


Рис. 5. Бактериостатические свойства матрисков PCL до и после модифицирования катионным амфифилом и илопростом

Fig. 5. Bacteriostatic properties of PCL scaffolds before and after modification with cationic amphiphile and iloprost

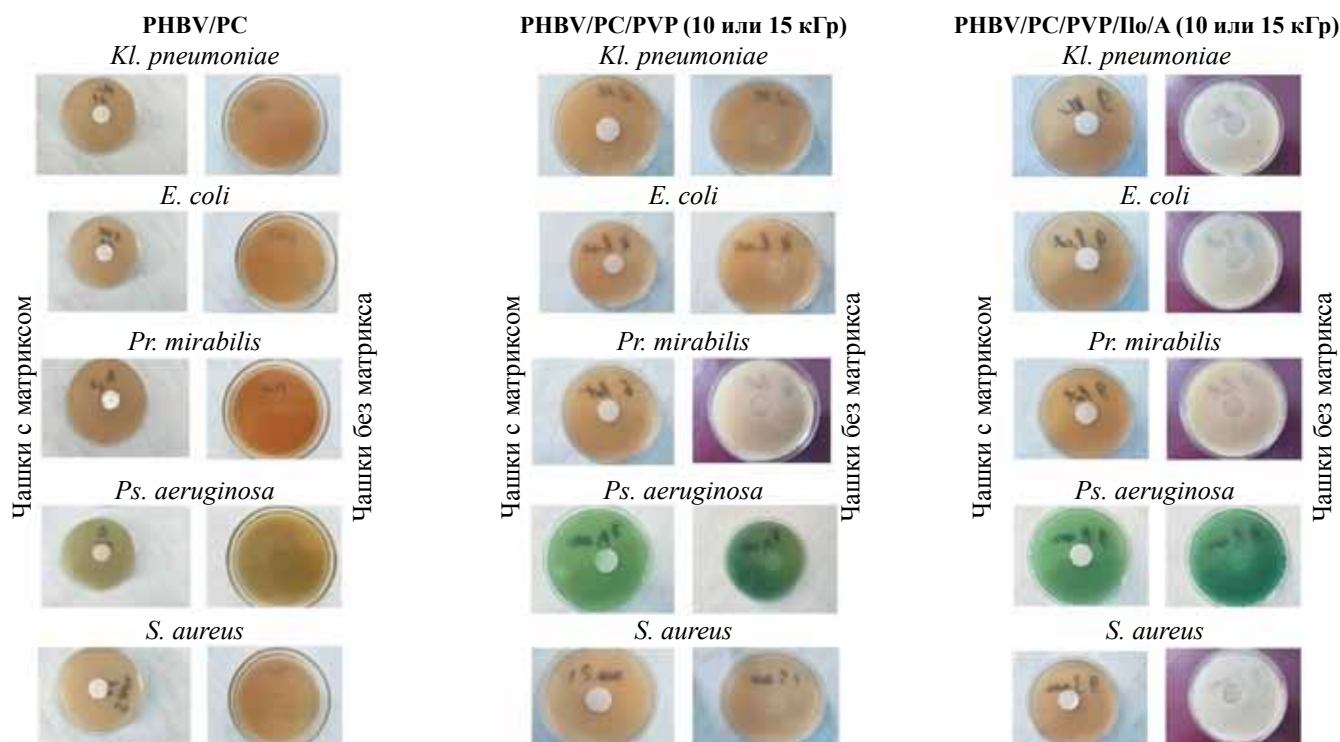


Рис. 6. Бактериостатические свойства матрисков PHBV/PCL до и после модифицирования катионным амфифилом и илопростом

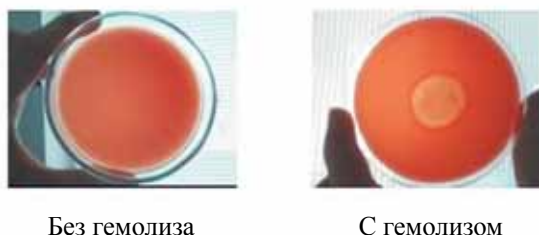
Fig. 6. Bacteriostatic properties of PHBV/PCL scaffolds before and after modification with cationic amphiphile and iloprost

Пришивку PVP к поверхности биodeградируемых протезов проводили с помощью метода радиационной прививочной полимеризации с использованием общих поглощенных доз 10 и 15 кГр. При этом доза 15 кГр используется для стерилизации изделий. Однако ионизирующее излучение способно влиять на биосовместимые свойства. Доказано, что использование общей поглощенной дозы 15 кГр недостоверно увеличивало адгезию тромбоцитов и их деформацию, не оказывая достоверного изменения физико-механических свойств протезов. Тем не менее последующие этапы отмывки и присоединения лекарственных препаратов методом комплексообразования нивелировали эти негативные моменты ионизирующего излучения в отношении увеличения адгезии и деформации тромбоцитов. Следовательно, в последующем выбор дозы облучения 15 кГр будет предпочтительнее, так как, не влияя пагубно на биосовместимость конечного изделия, позволяет одновременно проводить полимеризацию поливи-

нилпирролидона с поверхностью биodeградируемых протезов и стерилизацию протезов.

С учетом способности PVP образовывать комплексы присоединение лекарственных препаратов к свободным реакционным группам гидрогеля PVP выполнено методом комплексообразования. Такой способ включения лекарственных препаратов в отличие от ковалентного связывания позволяет максимально сохранить биологическую активность лекарственных веществ, не создавая стерических препятствий и не блокируя центры связывания молекул с факторами свертывания крови. Эффективность илопроста и 1,5-Бис-(4-тетрадецил-1,4-диазониабикло[2.2.2]октан-1-ил)пентан тетрабромида после комплексообразования с PVP доказана как в тестах на гемосовместимость, так и при проведении бактериологических исследований. Выявлено значимое снижение адгезии тромбоцитов к поверхности протезов с лекарственным покрытием в сравнении с немодифицированными аналогами и матриксами

Контрольные чашки



Опытные чашки после удаления с агара исследуемых матриц

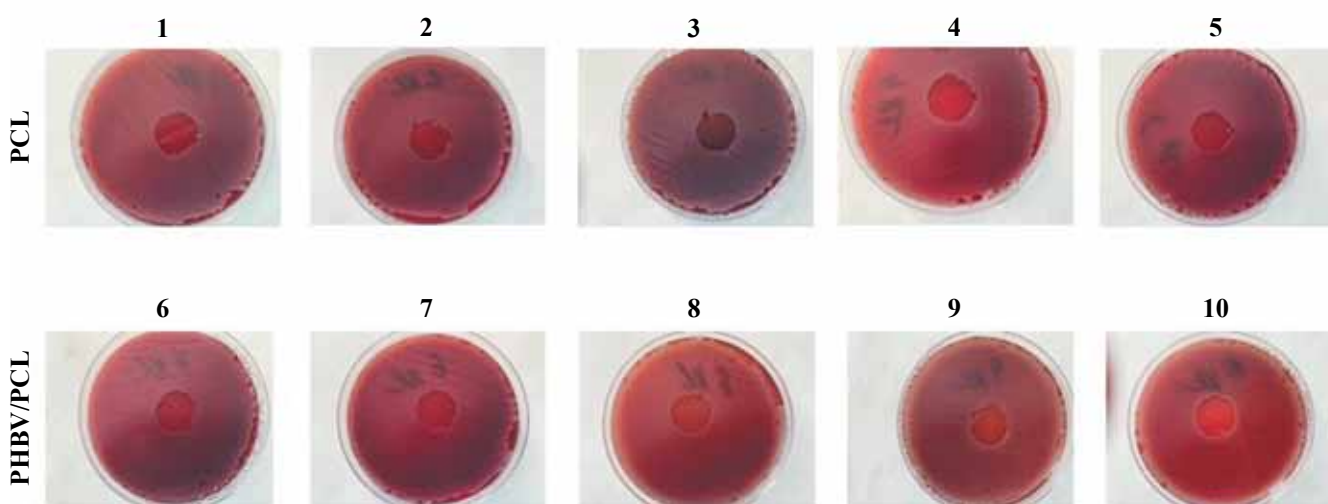


Рис. 7. Задержка роста *K. pneumoniae* и отсутствие гемолиза в месте локализации полимерных матриц: 1 – PCL; 2 – PCL/PVP – 10 кГр; 3 – PCL/PVP – 15 кГр; 4 – PCL/PVP/Ilo/A – 10 кГр; 5 – PCL/PVP/Ilo/A – 15 кГр; 6 – PHBV/PCL; 7 – PHBV/PCL/PVP – 10 кГр; 8 – PHBV/PCL/PVP – 15 кГр; 9 – PHBV/PCL/PVP/Ilo/A – 10 кГр; 10 – PHBV/PCL/PVP/Ilo/A – 15 кГр

Fig. 7. Delayed growth of *K. pneumoniae* and absence of hemolysis at the location of polymer matrices: 1 – PCL; 2 – PCL/PVP – 10 kGy; 3 – PCL/PVP – 15 kGy; 4 – PCL/PVP/Ilo/A – 10 kGy; 5 – PCL/PVP/Ilo/A – 15 kGy; 6 – PHBV/PCL; 7 – PHBV/PCL/PVP – 10 kGy; 8 – PHBV/PCL/PVP – 15 kGy; 9 – PHBV/PCL/PVP/Ilo/A – 10 kGy; 10 – PHBV/PCL/PVP/Ilo/A – 15 kGy

с полимеризованным PVP. Полимерные матрицы с катионным амфифилом в своем составе проявляли убедительные бактериостатические свойства в месте наложения матриц на агар, не вызывая гемолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение полного цикла модифицирования поверхности полимерных биodeградируемых протезов на основе как PCL, так и композиции PHBV/PCL, привело к значимому повышению атромбогенных и противомикробных свойств протезов и не ухудшило физико-механических и биосовместимых свойств разрабатываемых конструкций.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00075 «Разработка биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием»).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann. Cardiothorac Surg.* 2013; 2 (4): 427–430. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21. PMID: 23977618.
2. Altun G, Pulathan Z, Hemsinli D. Obturator bypass in the treatment of prosthetic graft infection: Classic but still effective. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2018; 26 (3): 480–483. doi: 10.1010.5606/tgkdc.dergisi.2018.15744. PMID: 32082784.
3. Gentili A, Di Pumpo M, La Milia DI, Vallone D, Vangi G, Corbo MI et al. A Six-Year Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections in an Italian Teaching Acute Care Hospital. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (21): 7724. doi: 10.3390/ijerph17217724. PMID: 33105772.
4. Welborn MB, Valentine RJ. Vascular infection. In *Vascular Medicine*; 2006. p. 859–879. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-7216-0284-4.50067-1.
5. Sousa JV, Antunes L, Mendes C, Marinho A, Gonçalves A, Gonçalves Ó et al. Prosthetic vascular graft infections: a center experience. *Angiologia e Chirurgia Vascular.* 2014; 10 (2): 52–57. doi.org/10.1016/S1646-706X(14)70050-3.
6. Aslam S, Darouiche RO. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs.* 2011; 34 (9): 752–758. doi: 10.5301/ijao.5000024. PMID: 22094553.
7. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci.* 2009; 6 (5): 234–240. doi: 10.7150/ijms.6.234. PMID: 19834588.
8. Staneviciute E, Na'amni W, Kavaliauskas P, Praka-paite R, Ridziauskas M, Kevlicius L et al. New *in vitro* model evaluating antiseptics' efficacy in biofilm-associated *Staphylococcus aureus* prosthetic vascular graft infection. *J Med Microbiol.* 2019; 68 (3): 432–439. doi: 10.1099/jmm.0.000939. PMID: 30735113.
9. Zhao G, Hochwalt PC, Usui ML, Underwood RA, Singh PK, James GA et al. Delayed wound healing in diabetic (db/db) mice with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm challenge: a model for the study of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2010; 18 (5): 467–477. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00608.x. PMID: 20731798.
10. Ng VW, Chan JM, Sardon H, Ono RJ, Garcia JM, Yang YY et al. Antimicrobial hydrogels: a new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014; 78: 46–62. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.028. PMID: 25450263.
11. Ghosh C, Haldar J. Membrane-Active Small Molecules: Designs Inspired by Antimicrobial Peptides. *Chem Med Chem.* 2015; 10 (10): 1606–1624. doi: 10.1002/cmde.201500299. PMID: 26386345.
12. Molchanova N, Hansen PR, Franzyk H. Advances in Development of Antimicrobial Peptidomimetics as Potential Drugs. *Molecules.* 2017; 22 (9): 1430. doi: 10.3390/molecules22091430. PMID: 28850098.
13. Ghosh C, Haldar J. Membrane-Active Small Molecules: Designs Inspired by Antimicrobial Peptides. *Chem-MedChem.* 2015; 10 (10): 1606–1624. doi: 10.1002/cmde.201500299. PMID: 26386345.
14. Антонова ЛВ, Севостьянова ВВ, Резцова МА и др. Технология изготовления функционально активных биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием: пат. 2702239. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU); № 2019119912; заявл. 25.06.2019; опубл. 07.10.2019, Бюл. № 28. Antonova LV, Sevostyanova VV, Rezvova MA et al. Technology of producing functionally active biodegradable small-diameter vascular prostheses with drug coating: patent # 2702239. Proprietor: Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Nauchno-issledovatel'skij institut kompleksnykh problem serdechno-sosudistykh zabolevanij» (NII KPSSZ) (RU); № 2019119912; effective date for property rights: 25.06.2019; registration date: 07.10.2019, Bull. № 28. [In Russ].
15. Fedorova AA, Azzami K, Ryabchikova EI, Spitsyna YE, Silnikov VN, Ritter W et al. Inactivation of a non-enveloped RNA virus by artificial ribonucleases: honey bees and acute bee paralysis virus as a new experimental model for *in vivo* antiviral activity assessment. *Antiviral Res.* 2011; 91 (3): 267–277. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.06.011. PMID: 21722669.
16. Yarinich LA, Burakova EA, Zakharov BA, Boldyreva EV, Babkina IN, Tikunova NV et al. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivatives as potent antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.* 2015; 95: 563–573. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.03.033. PMID: 25867737.

17. Burakova EA, Saranina IV, Tikunova NV, Nazarkina ZK, Laktionova PP, Karpinskaya LA et al. Biological evaluation of tetracationic compounds based on two 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane moieties connected by different linkers. *Bioorg Med Chem*. 2016; 24 (22): 6012–6020. doi: 10.1016/j.bmc.2016.09.064. PMID: 27720324.
 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. PMID: 25226936.
 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. PMID: 25783945.
 20. Jung F, Braune S, Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013; 53 (1–2): 97–115. doi: 10.3233/CH-2012-1579. PMID: 22954639.
 21. Bai J, Dai J, Li G. Electrospun composites of PHBV/pearl powder for bone repairing. *Progress in Natural Science: Materials International*. 2015; 25 (4): 327–333. doi: 10.1016/j.pnsc.2015.07.004.
 22. Lyu JS, Lee JS, Han J. Development of a biodegradable polycaprolactone film incorporated with an antimicrobial agent via an extrusion process. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 20236. doi: 10.1038/s41598-019-56757-5. PMID: 31882928.
 23. Mireles LK, Wu MR, Saadeh N, Yahia H, Sacher E. Physicochemical Characterization of Polyvinyl Pyrrolidone: A Tale of Two Polyvinyl Pyrrolidones. *ACS Omega*. 2020; 5 (47): 30461–30467. doi: 10.1021/acsomega.0c04010. PMID: 33283094.
 24. Källrot M, Edlund U, Albertsson AC. Surface functionalization of degradable polymers by covalent grafting. *Biomaterials*. 2006; 27 (9): 1788–1796. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.010. PMID: 16257444.
- Статья поступила в редакцию 12.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 12.04.2021*

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-137-146

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ ЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ТКАНИ РОГОВИЦЫ

С.А. Борзенко^{1, 2}, С.В. Костенев¹, А.В. Дога¹, А.В. Шацких¹, В.Г. Ли¹, Д.С. Островский¹,
М.Х. Хубецова¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. Актуальной проблемой офтальмологии является дефицит донорских роговиц. Данный факт обуславливает поиск новых альтернативных путей для лечения патологий роговицы. Технологии децеллюляризации позволяют создавать роговичные тканеинженерные конструкции, которые могут решить проблему нехватки донорских роговиц. **Цель.** Провести сравнительный анализ эффективных методов обработки роговичной лентиккулы и создать оптимизированный и стандартизированный протокол децеллюляризации. **Материалы и методы.** Для исследования были выбраны стромальные роговичные лентиккулы, полученные после операции ReLEx SMILE. Параметры лентиккул: толщина 77–120 мкм, диаметр 6,5 мм. Для обработки лентиккулы использовали 3 протокола: 1) обработка 1,5 М хлоридом натрия с нуклеазами (NaCl); 2) 0,1% SDS (SDS); 3) обработка раствором Трипсин-ЭДТА с последующим двойным отмыванием в гипотоническом трис-буферном растворе с нуклеазами (Трипсин-ЭДТА). Оптические свойства лентиккул определяли спектрофотометрически, где в качестве контроля служили образцы до децеллюляризации. Определение структуры стромы роговичной лентиккулы после децеллюляризации происходило с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и альциановым синим. Также в качестве дополнительного метода оценки состояния внеклеточного матрикса, а именно коллагена I, III, V и VI типов, проводили иммуногистохимический анализ криосрезов нативных обработанных лентиккул. Флуоресцентная визуализация ядерного материала в исходных криосрезах производилась с помощью красителя Hoechst. Состояние ультраструктуры коллагеновых волокон оценивалось с помощью сканирующего электронного микроскопирования. Производили анализ количественного содержания ДНК в свежих лентиккулах и в лентиккулах после обработки. **Результаты.** Все три протокола децеллюляризации эффективно удаляют ядерный и клеточный материал, остаточное содержание ДНК было <50 нг/мг. Однако протокол с Трипсин-ЭДТА приводит к значительному повреждению структуры внеклеточного матрикса, что отрицательно сказывается на прозрачности роговичных тканеинженерных конструкций. Прозрачность образцов для протокола NaCl была приближена к нативным лентиккулам. **Заключение.** Для создания роговичной тканеинженерной конструкции протокол децеллюляризации NaCl представляется оптимизированным и может применяться для лечения различных патологий роговицы.

Ключевые слова: роговица, тканевая инженерия, децеллюляризация, лентиккула.

Для корреспонденции: Ли Валерий Герасимович. Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а. Тел. (916) 071-38-80. E-mail: inferno_03@mail.ru

Corresponding author: Valeriy Li. Address: 59a, Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russian Federation. Phone: (916) 071-38-80. E-mail: inferno_03@mail.ru

COMPARATIVE ANALYSIS OF PROTOCOLS FOR DECELLULARIZATION OF CORNEAL LENTICULAR TISSUE

S.A. Borzenok^{1, 2}, S.V. Kostenev¹, A.V. Doga¹, A.V. Shatskikh¹, V.G. Li¹, D.S. Ostrovskiy¹, M.K. Khubetsova¹

¹ Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Shortage of donor corneas is a burning issue in ophthalmology. That is why there is a search for new alternative ways for treating corneal diseases. Decellularization technologies make it possible to create corneal tissue-engineered constructs that can address the issue of donor corneal shortage. **Objective:** to conduct a comparative analysis of effective methods for treating the corneal lenticula and to create an optimized and standardized decellularization protocol. **Materials and methods.** Corneal stromal lenticules obtained after ReLEx SMILE surgery were chosen for the study. Lenticule parameters: thickness 77–120 microns, diameter 6.5 mm. We used 3 protocols for the treatment of lenticules: 1) treatment with 1.5 M sodium chloride with nucleases (NaCl); 2) 0.1% SDS (SDS); 3) treatment with Trypsin-EDTA solution, followed by double washing in a hypotonic Tris buffer solution with nucleases (Trypsin-EDTA). Optical properties of lenticules were determined spectrophotometrically, where the samples before decellularization served as a control. Fluorescence imaging of nuclear material in the original cryosections was performed using Hoechst dye. The state of collagen fiber ultrastructure was assessed by scanning electron microscopy. The quantitative DNA content in fresh lenticules and in lenticules after treatment was analyzed. **Results.** All three decellularization protocols effectively removed nuclear and cellular material; the residual DNA content was <50 ng/mg. However, the Trypsin-EDTA protocol led to significant damage to the extracellular matrix structure, which negatively affected the transparency of corneal tissue-engineered constructs. Transparency of samples for the NaCl protocol was close to native lenticules. **Conclusion.** To create a corneal tissue-engineered construct, NaCl decellularization protocols appear to be optimized and can be used to treat various corneal diseases.

Keywords: cornea, tissue engineering, decellularization, lenticula.

ВВЕДЕНИЕ

Технический прогресс в рефракционной хирургии привел к разработке метода фемтосекундной лазерной коррекции зрения по технологии ReLEx SMILE (Refractive Lenticule Extraction & Small Incision Lenticule Extraction). В ходе операции в строме роговицы сначала лазером формируется часть роговицы в виде диска – лентикулы, извлекаемой затем через микро-разрез. Такие параметры лентикулы, как ее толщина и диаметр, зависят от исходной корригируемой миопии либо миопического астигматизма [1].

Повторная имплантация лентикулы восстанавливает объем стромы и показатели аномалии рефракции после операции (экстракции рефракционной лентикулы), как было показано на моделях обезьян и кроликов [2, 3]. Также сообщалось о коррекции гиперметропии и кератоконуса с помощью имплантации интрастромальных линз [4–6].

Стоит отметить, что существующий на сегодня выраженный дефицит донорского материала обуславливает поиск новых направлений лечения патологий роговицы. Общеизвестно, что тканевая инженерия является альтернативой аллотрансплантации, в связи с чем применение лентикул представляется перспективной и эффективной методикой. Однако остаточные клеточные компоненты лентикулы отно-

сят данный трансплантат к категории истинных, что, как известно, может привести к развитию реакции отторжения.

Современный взгляд на аллогенную трансплантацию подразумевает подготовку пригодных бесклеточных, неиммуногенных тканей для последующей пересадки реципиенту. Метод децеллюляризации является перспективным направлением в тканевой инженерии, позволяющим максимально удалить клетки и генетический материал, тем самым снизить риск развития реакции трансплантационного иммунитета. При этом следует отметить, что повреждения внеклеточного матрикса (ВКМ) должны быть минимизированы, поскольку именно сохранность каркасных и структурно-функциональных свойств ВКМ является основополагающей в эффективном применении децеллюляризованных органов и тканей [7, 8]. В различных протоколах децеллюляризации, описанных в литературе, применяются физические, ферментативные и химические методы освобождения ВКМ от клеток [9].

В исследованиях Gary Hin-Fai Yam и др. авторы использовали донорские роговицы как источник стромальных лентикул толщиной 70 мкм, которые нарезали с помощью фемтосекундного лазера [10]. Авторы сравнивали протоколы децеллюляризации

как с изолированным применением 0,1% SDS, 0,1% Тритон X-100, 1,5 М NaCl, так и в сочетании с нуклеазами различной концентрации. По результатам спектрофотометрии коэффициент пропускания, схожий с контролем, был получен в группе с применением 1,5 М NaCl, за которым следовала группа 0,1% SDS. При оценке данных иммуногистохимии было установлено, что после обработки 0,1% SDS свечение ядер отсутствовало, а в группах с использованием 0,1% Тритон X-100, 1,5 М NaCl и 1,5 М NaCl с нуклеазами 2 Ед/мл сохранялось. Содержание ДНК в группе 0,1% SDS составляло $20,71 \pm 4,3$ нг ДНК на 1 мг сухого веса образца; длина фрагментов ДНК составляла <200 пар нуклеотидов, что соответствовало предложенным Спаро и др. ориентировочным критериям эффективности децеллюляризации органов и тканей [11].

В другой работе китайские исследователи создавали конструкцию из склеенных между собой фибриновым клеем децеллюляризованных лентикул для проведения передней послойной кератопластики в эксперименте на кроликах [12]. Данные стромальные лентикулы были извлечены из роговицы человека в результате операции ReLEx SMILE (с толщиной ≥ 100 мкм и диаметром 6,6 мм). В качестве протокола обработки использовали 1,5 М NaCl с раствором ДНКазы 5 Ед/мл и РНКазы 5 Ед/мл. Данный протокол был заимствован из работы Shafiq et al., где авторы сообщили об успешном его применении на цельных донорских роговицах человека в отношении удаления клеток [13].

В недавнем исследовании M.I. Huh et al. использовали донорские роговицы, из которых извлекали стромальные лентикулы с помощью технологии ReLEx SMILE (толщина 100 мкм, диаметр 8 мм). Используемые протоколы децеллюляризации включали промывание в растворе Тритон X-100, SDS или трипсин-ЭДТА в различных концентрациях: 0,1; 0,25; 0,5%. Далее проводили промывание в гипотоническом, изотоническом и гипертоническом трис-буферных растворах с последующим отмыванием в растворе нуклеаз. В конце повторялся цикл отмывания в трис-буферных растворах [14].

Группы с 0,25 и 0,5% трипсин-ЭДТА с последующим промыванием в гипотоническом трис-буфере с нуклеазами показали самое низкое содержание ДНК по сравнению с другими группами. По результатам спектрофотометрии было выявлено, что группа с применением 0,5% трипсин-ЭДТА и гипотонического трис-буфера обладает наилучшей прозрачностью. По данным сканирующей электронной микроскопии в данной группе было выявлено, что ВКМ после обработки не нарушен.

Таким образом, можно заключить, что на сегодня существует множество протоколов децеллюля-

ризации роговичной лентикулы, однако, несмотря на все многообразие, до сих пор отсутствует четкое понимание по предпочтительному использованию определенного протокола.

Цель исследования – в нашем исследовании мы провели сравнение эффективных методов обработки лентикулы с целью оптимизации и стандартизации протокола децеллюляризации

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед операцией SMILE у всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на дальнейшее использование донорской лентиккулярной ткани. Средний возраст пациентов составлял $27,3 \pm 5,4$ года. Всем пациентам была выполнена операция SMILE по поводу миопии и сложного миопического астигматизма. Сферический эквивалент до операции SMILE составлял $-4,72 \pm 0,86$ дптр. Для децеллюляризации использовали лентикулы толщиной 77–120 мкм и диаметром 6,5 мм.

Забор материала проходил в операционной на базе головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ. Операция по технологии ReLEx SMILE проходила под местной капельной анестезией с помощью фемтосекундного лазера VisuMax (частота исследования импульсов 500 кГц, энергия в импульсе 160 нДж), формировалось сначала дно лентикулы, а затем ее «крышка». Диаметр лентикулы составлял 6,5 мм, а диаметр крышки – 7,5 и 7,6 мм. Полученная лентикула переносилась в заранее подготовленный флакон, содержащий дисперсный вискоэластик (ДВ), содержащий 3,0% гиалуронат натрия и 4,0% хондроитин сульфат массой 600 000 Дальтон. Далее флакон с образцами переносили в контейнер и транспортировали в лабораторию на базе Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем головной организации МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. В лаборатории выполнялись исследования в стерильных условиях *in vitro* ($n = 145$). В табл. 1 показано распределение лентикул в эксперименте.

Таблица 1

Распределение лентикул по видам работ
Distribution lenticules by type of work

Методы оценки лентикулы	Количество лентикул
Спектрофотометрия	45
Гистология	20
Иммуногистохимия	20
Сканирующая электронная микроскопия	20
ДНК-анализ	40
Всего	145

Децеллюляризация лентикулы

Перед началом децеллюляризации лентикулы отмывали от ДВ в растворе PBS (трехкратно) по 5 минут. Для децеллюляризации были использованы три варианта растворов, которые различались по компонентам, времени экспозиции и концентрации. В результате было сформировано четыре группы, где три группы были опытными, а одна являлась контрольной (табл. 2).

Прозрачность нативных и децеллюляризованных лентикул

Спектральное пропускание лентикулы в диапазоне длины волн от 380 до 780 нм определяли с помощью спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Scientific, США), данные собирались с шагом 10 нм. Пропускание спектра для одних и тех же образцов производилось в два этапа. На 1-м этапе измеряли нативные лентикулы – контрольная группа. На втором этапе исследовали прозрачность трех опытных групп после обработки.

Согласно литературным данным, для устранения неспецифического отека лентикул после децеллюляризации используют глицерин. В данном исследовании с указанной целью использовался разрешенный к клиническому применению в офтальмологии ДВ. После дегидратации в ДВ в течение 1 часа образцы переносили в 96-луночный планшет, начиная со второй лунки, при этом первая лунка не содержала лентикулу. В каждую лунку был добавлен и равномерно распределен по ее дну ДВ в объеме 250 мкл.

Далее 96-луночный планшет вставляли в камеру спектрофотометра для измерения коэффициента пропускания K_n (%). В качестве расчетного значения для статистического анализа данных использовали среднее для всей группы по 41 точке прозрачности полученного спектра. Для этого сначала был рассчитан K_o следующим образом:

$$K_o = \frac{K_1}{K_2} \times 100 \%,$$

где K_o – коэффициент пропускания для каждой из 41 точки спектра в пределах одного образца в группе; K_1 – коэффициент пропускания в лунке, содержащей образец; K_2 – коэффициент пропускания в лунке, не содержащей образец.

Затем был рассчитан K_c следующим образом:

$$K_c = \frac{\Sigma K_o}{N},$$

где K_c – средний коэффициент пропускания для каждой из 41 точки спектра всех образцов в группе; ΣK_o – суммарное значение измерений каждого образца в группе; N – общее количество образцов в группе.

Далее был рассчитан K_n следующим образом:

$$K_n = \frac{\Sigma K_c}{41},$$

где K_n – средний коэффициент пропускания для всех 41 точек спектра группы в целом; ΣK_c – суммарное значение среднего коэффициента пропускания; 41 – количество точек спектра, которое соответствует длине волны от 380 до 780 нм, с шагом 10 нм.

Таблица 2

Описание протоколов децеллюляризации Description of decellularization protocols

№	Действующие компоненты	Описание методики
1	Нативные лентикулы	
2	0,1% SDS (SDS)	Инкубация в растворе 0,1% додецилсульфата натрия (SDS) (Sigma-Aldrich) в течение 24 часов при комнатной температуре. Далее образцы промывали в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) при непрерывном встряхивании в шейкере и при температуре 4 °C, с заменой PBS каждые 24 часа
3	1,5 М NaCl + ДНКазы 5 Ед/мл и РНКазы 5 Ед/мл (NaCl)	Инкубация в 1,5 М растворе хлорида натрия в течение 48 часов, с заменой раствора NaCl каждые 24 часа. Затем образцы инкубировали в растворе с ДНКазой 5 Ед/мл (Sigma-Aldrich) и РНКазой 5 Ед/мл (Sigma-Aldrich) в течение 48 часов. Далее образцы промывали в растворе PBS в течение 72 часов, с заменой каждые 24 часа. Процедура обработки проводилась при комнатной температуре и при непрерывном встряхивании в шейкере
4	0,25% Трипсин-ЭДТА (Thermo fisher) + гипотонический трис-буферный раствор (pH 7,2) + ДНКазы 50 Ед/мл и РНКазы 1 Ед/мл + гипотонический трис-буферный раствор (Трипсин-ЭДТА)	Инкубация в растворе 0,25% Трипсин-ЭДТА в течение 48 часов. Затем 1 час в гипотоническом растворе трис-буфера (pH 7,2). Далее в растворе с ДНКазой 50 Ед/мл и РНКазой 1 Ед/мл в течение 24 часов. Затем образцы отмывали в гипотоническом трис-буферном растворе (pH 7,2) в течение 1 часа. Процедура децеллюляризации проводилась при температуре 37 °C и при непрерывном встряхивании в шейкере

Гистологическая оценка нативных и децеллюляризованных лентикул

Лентиккулы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем промывали проточной водой, производили обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Далее выполняли серии гистологических срезов толщиной 2–3 мкм с применением окрасок гематоксилин-эозин, по методу Ван-Гизона, а также альциановым синим для оценки содержания в тканях гликозаминогликанов. Препараты изучали на инвертированном микроскопе ix81 (Olympus, Япония) при 40-кратном увеличении с последующим фотографированием.

Методом иммуногистохимического (ИГХ) исследования изучали экспрессию коллагена I, III, V и VI типов, характерных для стромы роговицы и являющихся основным компонентом ВКМ. Для этого нативные и обработанные образцы сначала помещали в среду Shandon Cryomatrix (Thermo scientific, Великобритания) и замораживали при температуре -30°C в криостате HM525 NX (Thermo scientific, Великобритания). Затем были сделаны криостатные срезы толщиной 10 мкм и перенесены на слайды Polysine (Thermo scientific, Великобритания), из расчета четыре среза на один слайд. Использовали следующие первичные антитела: коллаген I типа (Rabbit 1:200, ab34710, Abcam), коллаген III типа (Mouse 1:100, ab6310, Abcam); коллаген V типа (Rabbit 1:100, ab114072, Abcam); коллаген VI типа (Rabbit 1:200, ab6588, Abcam). Для идентификации вышеперечисленных маркеров использовали вторичные антитела Alexa Fluor 488 (1:250, ab150077, Goat Anti-Rabbit IgG, Abcam) и Alexa Fluor 594 (1:250, ab150116, Goat Anti-Mouse IgG, Abcam). После удаления вторичных антител для оценки окрашивания ядер использовали краситель Hoechst (O150, ПанЭко). Оценку результатов проводили с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа «Fluo View FV10i» (Olympus, Япония) $\times 100$.

Оценка ультраструктуры коллагенных волокон методом сканирующей электронной микроскопии

Образцы обезвоживали в растворе ацетона по восходящей концентрации 10, 30, 50, 70, 90, 100% (трижды) по 10 минут в каждом. Далее образцы подвергались критической сушке с использованием осушителя (Critical Point Dryer Quorum k850, Quorum Technologies, Великобритания). Затем образцы напыляли золотом (толщина слоя 5 нм, проба 999) с помощью напылительной установки (Smart Coater SPI, SPI Supplies, США) и анализировали посредством сканирующего электронного микроскопа – 6000plus

(Jeol, Япония). Анализ образцов производился в десяти случайно выбранных точках и осуществлялся в режиме высокого вакуума $\times 1000$ (мощность 10 kV).

Измерение содержания ДНК

Выделение ДНК из образцов проводилось с использованием набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Подсчет содержания ДНК осуществлялся с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора для анализа Qubit dsDNA HS (High-Sensitivity) Assay Kit (Invitrogen, США). Процедура измерения производилась согласно инструкции производителя.

Статистический анализ

В качестве описательных статистик переменных использовали среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и медиану с межквартильным размахом (Me (1–3 квартили)). Нормальность распределения переменных оценивалась с использованием теста Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий оценивалась с помощью теста Бартлетта.

Сравнение независимых выборок проводилось с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc-тестом Данна или t-критерием Уэлча для ненормально и нормально распределенных выборок (с гетерогенными дисперсиями) соответственно. Во всех случаях была использована поправка Холма на множественные сравнения. При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R версии 4.0.2. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а визуализацию данных – при помощи программы GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прозрачные свойства лентикулы

Проведенное исследование показало, что в группе Трипсин-ЭДТА прозрачность была значительно снижена по сравнению с контролем, а наиболее приближенными к контролю были результаты в группе с использованием NaCl (рис. 1). Были выявлены статистически значимые различия в группах SDS – контроль ($86,85 \pm 3,34$ против $90,39 \pm 5,11$; $87,46$ ($84,33$ – $89,63$) против $91,49$ ($86,64$ – $93,80$); $p < 0,03$); Трипсин-ЭДТА – контроль ($38,70 \pm 8,78$ против $90,39 \pm 5,11$; $43,74$ ($33,56$ – $44,86$) против $91,49$ ($86,64$ – $93,80$); $p < 0,0001$); также при сравнении NaCl – Трипсин-ЭДТА ($88,63 \pm 2,56$ против $38,70 \pm$

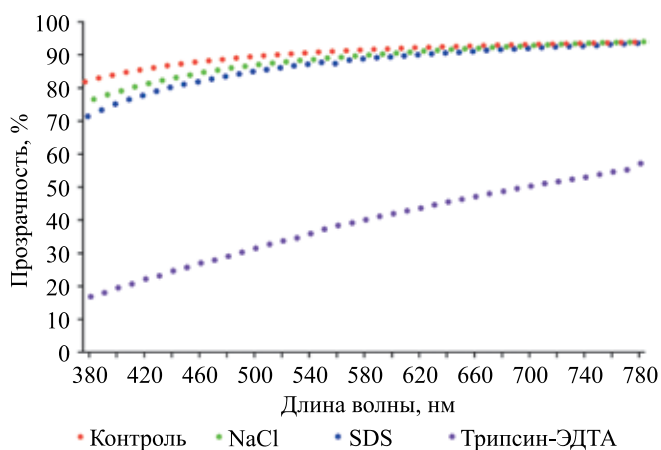


Рис. 1. Среднее спектральное пропускание (%) на длинах волн от 380 до 780 нм

Fig. 1. Average spectral transmittance (%) at 380 to 780 nm wavelength

8,78; 89,12 (88,59–90,06) против 43,74 (33,56–44,86); $p < 0,0001$); SDS – Трипсин-ЭДТА ($86,85 \pm 3,34$ против $38,70 \pm 8,78$; 87,46 (84,33–89,63) против 43,74 (33,56–44,86); $p < 0,003$).

Гистологическое окрашивание лентикул

При гистологическом окрашивании гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона и альциановым синим выявлено полное удаление клеток, клеточных ядер и отсутствие значительного повреждения структуры в полученном ацеллюлярном матриксе в группах SDS и NaCl. В группе Трипсин-ЭДТА заметно значительное повреждение структуры матрикса на фоне полного отсутствия клеток и клеточных ядер (рис. 2).

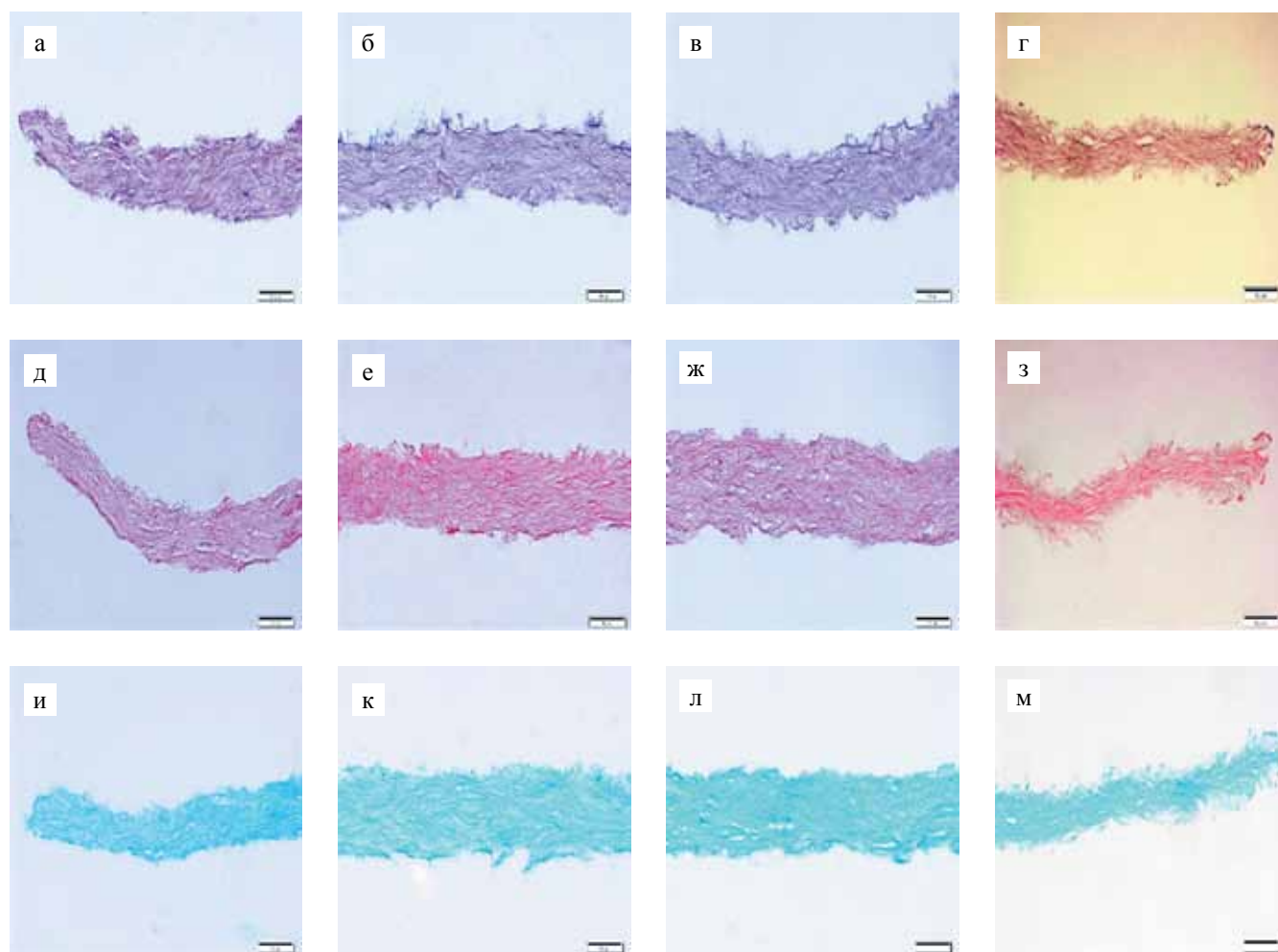


Рис. 2. Гистологическая картина нативных и децеллюляризованных лентикул. Окрашивание гематоксилин-эозином: а – контроль, б – NaCl, в – SDS, г – Трипсин-ЭДТА; окрашивание по Ван-Гизону: д – контроль, е – NaCl, ж – SDS, з – Трипсин-ЭДТА; окрашивание альциановым синим: и – контроль, к – NaCl, л – SDS, м – Трипсин-ЭДТА; $\times 40$

Fig. 2. Histological picture of native and decellularized lenticles. H&E stain: а – control, б – NaCl, в – SDS, г – Trypsin-EDTA; Van Gieson's stain: д – control, е – NaCl, ж – SDS, з – Trypsin-EDTA; Alcian blue stain: и – control, к – NaCl, л – SDS, м – Trypsin-EDTA; $\times 40$

Иммуногистохимическое окрашивание лентикул

Флюорохромирование ядер красителем Hoechst показало, что лентикулы, которые подверглись обработке, окрашиваются негативно. При этом в контрольной группе определяется характерное свечение ядер. Также по данным ИГХ в контрольной и опытных группах отмечалась положительная экспрессия коллагена I, III, V и VI типов (рис. 3).

Результаты сканирующего электронного микроскопирования

При анализе толщины коллагеновых волокон образцов были выявлены различия как между опытными группами и контролем, так и при попарном сравнении опытных протоколов между собой. При сравнении пары NaCl – контроль толщина составила $1,96 \pm 0,46$ против $2,30 \pm 0,40$; $1,9$ ($1,69-2,21$) против $2,26$ ($2,03-2,63$); $p = 0,00013$; группы SDS – контроль $1,36 \pm 0,25$ против $2,30 \pm 0,40$; $1,36$ ($1,21-1,47$) против $2,26$ ($2,03-2,63$); $p < 0,0001$; для протоколов Трип-

син-ЭДТА – контроль $4,19 \pm 0,56$ против $2,30 \pm 0,40$; $4,13$ ($3,85-4,54$) против $2,26$ ($2,03-2,63$); $p < 0,0001$. Попарное сравнение протоколов для NaCl, SDS, Трипсин-ЭДТА между собой выявило статистически значимые различия ($p < 0,0001$). На рис. 4 видно, что группа SDS в основном представлена разволокненными фибриллами из-за отсутствия достаточного объема коллагеновых волокон. В группе Трипсин-ЭДТА отмечается заметное утолщение коллагеновых волокон, которое вызвано грубым нарушением их ультраструктуры. В группе NaCl выявлено незначительное изменение состояния коллагеновых волокон.

ДНК-анализ

При попарном сравнении групп t-критерием Уэлча (с поправкой Холма) было выявлено статистически значимое отличие как между опытными группами и контролем, так и опытными группами между собой: NaCl – контроль $39,34 \pm 8,65$ против $132,18 \pm 44,17$; $41,99$ ($38,57-44,67$) против $128,5$ ($102,02-154,48$); $p < 0,0002$; SDS – контроль $37,07 \pm 6,19$ про-

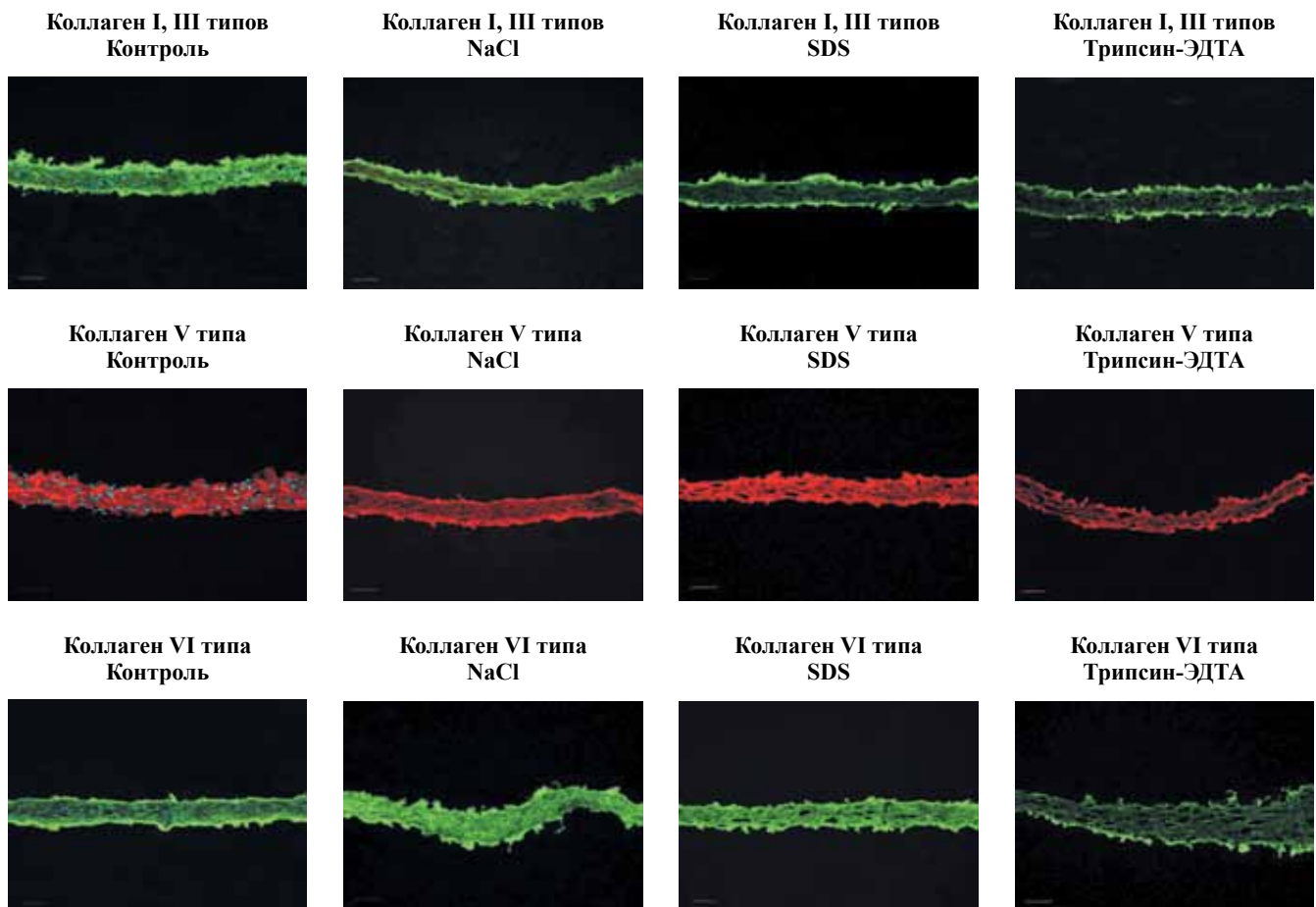


Рис. 3. Иммуногистохимический анализ нативных и децеллюляризованных лентикул. Синяя флюоресценция – ядерный материал, зеленая – коллаген I, III и VI типов, красная – коллаген V типа. $\times 100$

Fig. 3. Immunohistochemistry of native and decellularized lenticles. Blue staining – nuclear material, green staining – collagen types I, III and VI, red staining – type V collagen. $\times 100$

тив $132,18 \pm 44,17$; $39,74$ ($36,72-42,75$) против $128,5$ ($102,02-154,48$); $p < 0,0001$; Трипсин-ЭДТА – контроль $13,42 \pm 7,4$ против $132,18 \pm 44,17$; $11,45$ ($8,47-16,86$) против $128,5$ ($102,02-154,48$); $p < 0,0001$. При сравнении опытных групп между собой выявлены статистически значимые различия для групп NaCl – SDS ($p < 0,002$), SDS – Трипсин-ЭДТА ($p < 0,0006$), NaCl – Трипсин-ЭДТА ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент происходит процесс активного поиска эффективной тканеинженерной роговичной конструкции (ТК) как альтернативы трансплантации донорских роговиц в условиях их выраженного дефицита.

Разработка протокола децеллюляризации является сложной и рутинной методикой. В литературе существует множество подробных описаний различных протоколов децеллюляризации для таких органов, как тонкий кишечник, перикард, клапаны сердца,

печень, кожа, мочевого пузыря, роговица [15, 16]. Эффективность децеллюляризации в основном зависит от вида ткани. В отличие от более толстых органов или тканей ткань роговицы является более тонкой по толщине и имеет специфическую структурную организацию, сохранение которой является крайне важным условием децеллюляризации [17]. В данном исследовании мы использовали лентикулярную ткань роговицы, полученную в ходе операции ReLex SMILE. Для оценки децеллюляризации кроме предложенных Crapo et al. критериев децеллюляризации также дополнительно проводили оценку прозрачности стромы роговицы, состояния ультраструктуры коллагеновых волокон и основных компонентов ВКМ, таких как гликозаминогликаны и общий коллаген [11].

В данном исследовании, в рамках оценки прозрачности до и после обработки, группы SDS и NaCl показали лучшие результаты по сравнению с группой Трипсин-ЭДТА. Хотя группа SDS статистически от-

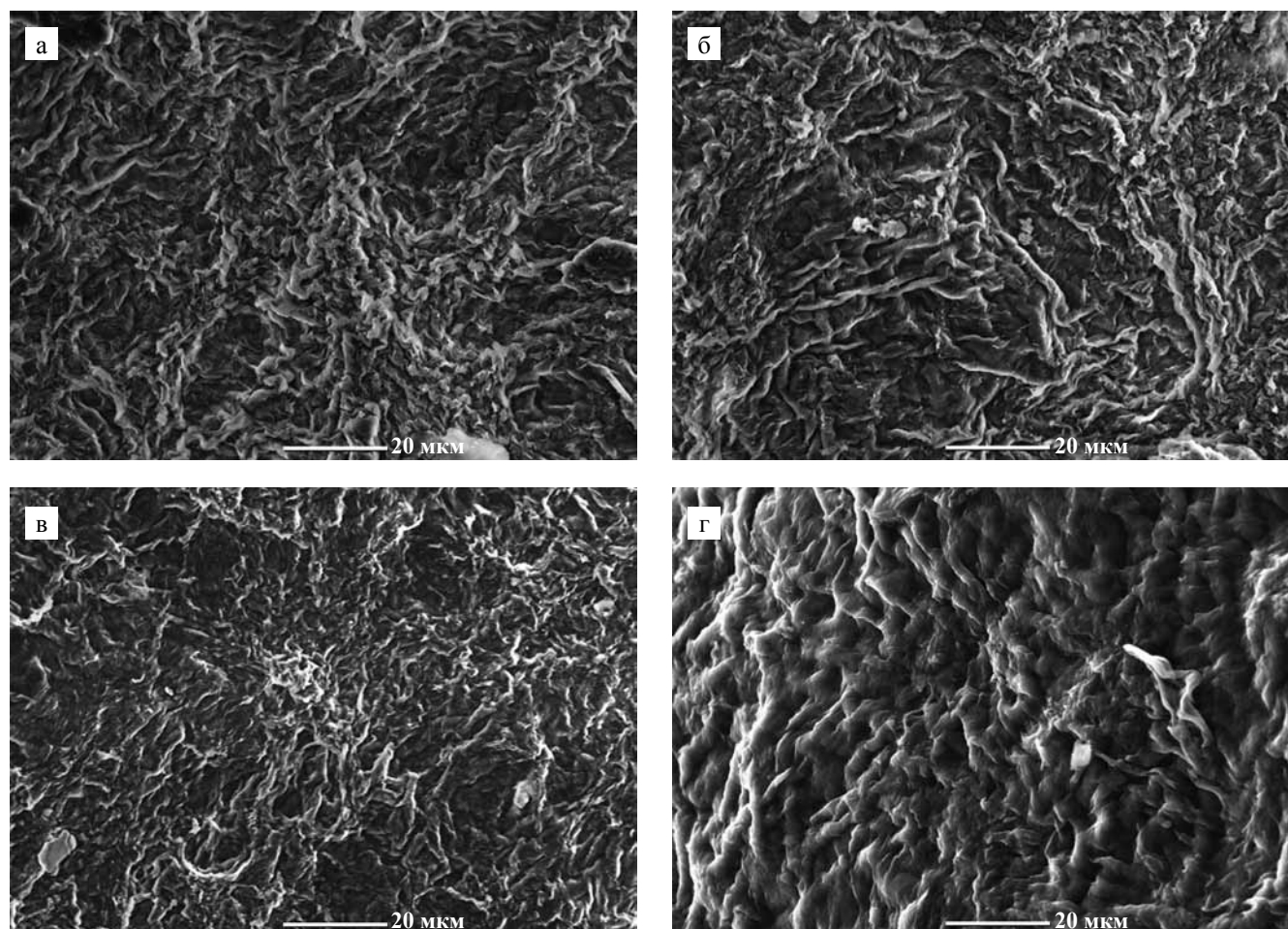


Рис. 4. Коллагеновая ультраструктура ВКМ: а – контроль, б – NaCl, в – SDS, г – Трипсин-ЭДТА. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 1000$

Fig. 4. Collagen ultrastructure of the ECM: а – Control, б – NaCl, в – SDS, г – Trypsin-EDTA. Scanning electron microscopy. $\times 1000$

личалась от контроля ($p < 0,005$), в отличие от группы NaCl ($p = 0,524$), которая показала приближенные результаты прозрачности к контрольной группе. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях все протоколы были эффективными в отношении удаления ядер. Однако в группе Трипсин-ЭДТА отмечалось значительное повреждение основных компонентов ВКМ, при сохранности данных компонентов ВКМ в группах SDS и NaCl.

При оценке ультраструктуры коллагеновых волокон наибольшая их толщина наблюдалась в группе Трипсин-ЭДТА, а наименьшая – при использовании протокола SDS. Наиболее близкий к контрольной группе результат продемонстрировали лентикулы, обработанные NaCl.

Содержание остаточного ДНК во всех группах обработки было меньше 50 нг/мг, что соответствует предложенным Старо et al. требованиям [11]. В группе Трипсин-ЭДТА отмечалось самое низкое содержание остаточного ДНК.

Наше исследование не подтвердило данные M.I. Huh et al., где применялся 0,25 и 0,5% Трипсин-ЭДТА с нуклеазами и двойным отмыванием в гипотрис-буферном растворе [14]. Мы считаем, что суммарное действие сложных компонентов данного протокола хотя и приводит к лучшим результатам относительно снижения содержания остаточного ДНК, тем не менее, их же действие является разрушительным по отношению к ультраструктуре коллагеновых волокон и компонентам ВКМ. В литературе встречаются данные о разрушительном действии трипсина и нуклеаз на коллагеновую структуру тканей [18].

Отсутствие клеточного материала, сохранность коллагеновой структуры и основных компонентов ВКМ являются ключевыми предикторами для создания ТК. В нашем исследовании обработка 1,5 М NaCl с нуклеазами показала хорошие результаты по всем оценочным параметрам для разработки ТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительная оценка эффективности различных протоколов децеллюляризации для создания матрицы из роговичной лентикулы привела к созданию оптимизированных и стандартизированных протоколов. Представленные результаты в данной работе открывают широкие возможности для использования ТК в будущем. Однако вопрос хранения данных ТК так и не решен и требует отдельных будущих исследований в этом направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ganesh S, Brar S, Arra RR. Refractive lenticule extraction small incision lenticule extraction: A new refractive surgery paradigm. *Indian J Ophthalmol.* 2018; 66 (1): 10–19. doi: 10.4103/ijo.IJO_761_17. PMID: 29283117.
2. Angunawela RI, Riau AK, Chaurasia SS, Tan DT, Mehta JS. Refractive lenticule re-implantation after myopic ReLEx: a feasibility study of stromal restoration after refractive surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (8): 4975–4985. doi: 10.1167/iov.12-10170. PMID: 22743323.
3. Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS, Lee WS, Tan DT, Mehta JS. Reversible femtosecond laser-assisted myopia correction: a non-human primate study of lenticule re-implantation after refractive lenticule extraction. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e67058. doi: 10.1371/journal.pone.0067058. PMID: 23826194.
4. Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, Archer TJ, Goble M, Gurung R. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg.* 2013; 29 (11): 777–782. doi: 10.3928/1081597X-20131021-07. PMID: 24203809.
5. Sun L, Yao P, Li M, Shen Y, Zhao J, Zhou X. The Safety and Predictability of Implanting Autologous Lenticule Obtained by SMILE for Hyperopia. *J Refract Surg.* 2015; 31 (6): 374–379. doi: 10.3928/1081597X-20150521-03. PMID: 26046703.
6. Ganesh S, Brar S, Rao PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea.* 2014; 33 (12): 1355–1362. doi: 10.1097/ICO.0000000000000276. PMID: 25343698.
7. Bonvillain RW, Danchuk S, Sullivan DE, Betancourt AM, Semon JA, Eagle ME et al. A nonhuman primate model of lung regeneration: detergent-mediated decellularization and initial *in vitro* recellularization with mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2012; 18 (23–24): 2437–2452. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0594. PMID: 22764775.
8. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, Black LD, Kren SM, Netoff TI et al. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med.* 2008; 14 (2): 213–221. doi: 10.1038/nm1684. PMID: 18193059.
9. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006; 27 (19): 3675–3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014. PMID: 16519932.
10. Yam GH, Yusoff NZ, Goh TW, Setiawan M, Lee XW, Liu YC et al. Decellularization of human stromal refractive lenticules for corneal tissue engineering. *Sci Rep.* 2016; 6: 26339. doi: 10.1038/srep26339. PMID: 27210519.
11. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Bio-*

- terials. 2011; 32 (12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057. PMID: 21296410.
12. Yin H, Qiu P, Wu F, Zhang W, Teng W, Qin Z et al. Construction of a Corneal Stromal Equivalent with SMILE-Derived Lenticules and Fibrin Glue. *Sci Rep*. 2016; 6: 33848. doi: 10.1038/srep33848. PMID: 27651001.
13. Shafiq MA, Gemeinhart RA, Yue BY, Djalilian AR. Decellularized human cornea for reconstructing the corneal epithelium and anterior stroma. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012; 18 (5): 340–348. doi: 10.1089/ten.TEC.2011.0072. PMID: 22082039.
14. Huh MI, Lee KP, Kim J, Yi S, Park BU, Kim HK. Generation of Femtosecond Laser-Cut Decellularized Corneal Lenticule Using Hypotonic Trypsin-EDTA Solution for Corneal Tissue Engineering. *J Ophthalmol*. 2018; 2018: 2590536. doi: 10.1155/2018/2590536. PMID: 29805794.
15. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater*. 2009; 5 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.actbio.2008.09.013. PMID: 18938117.
16. Porzionato A, Stocco E, Barbon S, Grandi F, Macchi V, De Caro R. Tissue-Engineered Grafts from Human Decellularized Extracellular Matrices: A Systematic Review and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (12): 4117. doi: 10.3390/ijms19124117. PMID: 30567407.
17. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011; 37 (3): 588–598. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037. PMID: 21333881.
18. Oh JY, Kim MK, Lee HJ, Ko JH, Wee WR, Lee JH. Processing porcine cornea for biomedical applications. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009; 15 (4): 635–645. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0022. PMID: 19249963.

Статья поступила в редакцию 9.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 9.03.2021

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Я.Л. Поз¹, А.Г. Строков^{1, 2}, В.Н. Попцов¹, А.О. Шевченко¹⁻³, С.В. Готье^{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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Повреждение почек у реципиентов сердечного трансплантата имеет сложную природу и несет в себе черты всех типов нарушения кардиоренального взаимодействия. Предшествующая трансплантации почечная дисфункция, острое повреждение почек в периоперационном периоде, а также факторы, связанные с трансплантатом и иммуносупрессией, определяют распространенность и тяжесть патологии почек в этой группе больных. В данном обзоре рассмотрены патофизиология нарушения функции почек при сердечной недостаточности, эпидемиология и классификации острого повреждения почек.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, трансплантация сердца, эпидемиология, классификация острого повреждения почек.

PATHOGENETIC MECHANISMS, EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF ACUTE KIDNEY INJURY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

I.L. Poz¹, A.G. Strokov^{1, 2}, V.N. Poptsov¹, A.O. Shevchenko¹⁻³, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, Moscow, Russian Federation

Kidney injury in heart transplant recipients is of a complex nature and bears the features of all types of cardio-renal interaction impairment. Pre-transplant renal dysfunction, perioperative acute kidney injury, as well as factors associated with graft and immunosuppression, determine the prevalence and severity of kidney pathology in this group of patients. This review examines the pathophysiology of kidney dysfunction in heart failure, the epidemiology, and criteria for acute kidney injury.

Keywords: cardiorenal syndrome, heart transplantation, epidemiology, criteria for acute kidney injury.

Заболевания сердца и нарушение функции почек часто взаимосвязаны. При одновременном поражении сердца и почек существенно возрастают смертность, заболеваемость, а также сложность и стоимость лечения [1]. Синдром взаимного влияния сердца и почек известен достаточно давно, однако до 2008 г. он не имел четкого определения и классифи-

кации. Такая ситуация была исправлена на международной конференции при содействии ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа), где были согласованы мнения ведущих специалистов в области нефрологии, реаниматологии, кардиохирургии, кардиологии, эпидемиологии.

Для корреспонденции: Поз Яков Львович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (991) 245-55-61. E-mail: dr.poz@list.ru

Corresponding author: Iakov Poz. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (991) 245-55-61. E-mail: dr.poz@list.ru

Были выделены 5 типов кардиоренального синдрома (КРС), которые отражают все возможные взаимозависимые повреждения сердца и почек [2, 3]. В то же время для одного пациента на разных стадиях развития заболевания возможны проявления различных типов КРС. В ряде случаев может наблюдаться и порочный круг, когда имеется одновременное или комбинированное поражение сердца и почек. Уникальным примером такой ситуации является повреждение почек у реципиентов сердечного трансплантата, так как у них на разных этапах лечения, до и после трансплантации, могут наблюдаться проявления всех типов кардиоренального синдрома: нарушение почечной функции при длительно существующей сердечной недостаточности (СН) на предоперационном этапе; острое повреждение почек (ОПП) в периоперационном периоде на фоне искусственного кровообращения, дисфункции сердечного трансплантата, применения кардиотонических препаратов, механической поддержки сократительной функции сердца, иммуносупрессии; в ряде случаев почечное повреждение имеет исход в терминальную стадию с сохраняющейся потребностью в диализной заместительной терапии и персистированием таких патологических механизмов, как субуремия, гипер-

гидратация, хроническое воспаление, костно-минеральные нарушения, анемия, и других, приводящих к развитию в сердечном трансплантате характерных для хронической болезни почек (ХБП) в конечной, диализ-зависимой стадии изменений в виде кардиофиброза, гипертрофии миокарда, кальцификации клапанов сердца и сосудов.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ ФУНКЦИИ

Патофизиология почечного повреждения при СН имеет сложную природу с участием множества одновременно действующих патологических факторов (рис.). Несмотря на то что главной причиной почечной дисфункции, связанной с СН, традиционно считают уменьшение сердечного выброса и снижение почечной перфузии, результаты ряда крупных клинических исследований не подтверждают этого положения. Так, Heuwood et al., используя анализ данных 118 465 пациентов с декомпенсированной СН, не смогли продемонстрировать связь между левожелудочковой систолической дисфункцией и ухудшением функции почек [4]. По результатам исследования K. Damman et al., у 2557 больных, которым была проведена катетеризация правых отделов

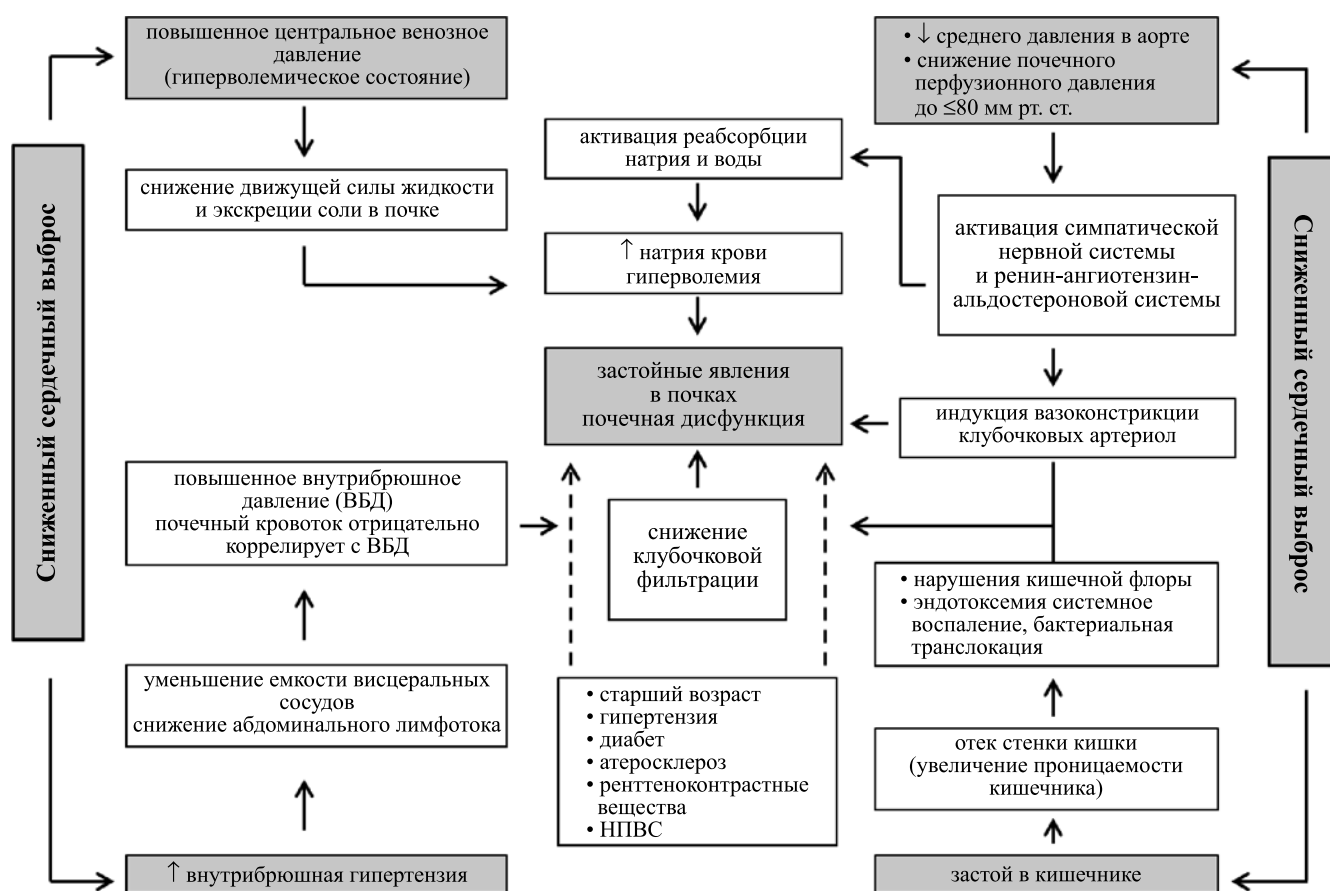


Рис. Патофизиология венозного застоя в почках и нарушение функции почек при сердечной недостаточности [28]

Fig. Pathophysiology of renal venous stasis and Impaired kidney function in heart failure [28]

сердца, повышенное центральное венозное давление (ЦВД) являлось предиктором смертности и было связано с низкой расчетной клубочковой фильтрацией (КФ), независимо от величины сердечного индекса [5]. Ряд исследований свидетельствует о наличии других патофизиологических механизмов почечной дисфункции, в частности влияния высокого давления в правом предсердии на венозный застой и венозную гипертензию. Эти же авторы подтвердили ранее опубликованные данные в исследовании, включавшем 2647 больных с систолической СН, у которых снижение расчетной КФ и смертность были связаны с такими проявлениями венозного застоя, как асцит и повышенное давление в яремной вене [6]. По данным исследования ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), в которое были включены пациенты с декомпенсированной СН, функция почек не зависела ни от сердечного индекса, ни от давления заклинивания легочного капилляра, ни от системного сосудистого сопротивления, однако была связана с давлением в правом предсердии [7].

Hanberg et al. на основе анализа базы данных ветви этого же исследования продемонстрировали статистически значимую обратную корреляцию между показателем СИ и расчетной КФ у пациентов с СН, которым была выполнена катетеризация легочной артерии [8].

В исследовании Guglin et al. у 178 пациентов с СН расчетная КФ коррелировала с высоким ЦВД и низким почечным перфузионным давлением (среднее артериальное давление (САД) – ЦВД). Согласно результатам ЭхоКГ, имела место связь ухудшения функции почек с пиковой скоростью трикуспидальной регургитации, но не с показателями систолической функции левого желудочка [9]. Maeder et al. сообщают, что у пациентов с СН выраженность трикуспидальной регургитации была независимо связана со степенью нарушения почечной функции [10]. В то же время многие исследования, в ходе которых проводили анализ давления в правом предсердии при СН, имеют два недостатка, затрудняющие интерпретацию этих данных: не учитываются выраженность предсуществующего паренхиматозного почечного заболевания и степень снижения систолической функции левого желудочка. Возможно, повышение давления в правом предсердии становится клинически значимым для возникновения почечного венозного застоя только при снижении сердечного индекса. В эксперименте на животных, моделирующем острый почечный венозный застой (13 мм H₂O), почечная дисфункция (сниженные кровотоки, КФ, клиренс натрия и воды) становилась менее выраженной, когда с помощью трансфузий удавалось нормализовать системную гемодинамику [11]. Согласно результатам, представленным Damman et al., у потенциальных реципиентов

легких с СН, обусловленной легочной гипертензией, давление в правом предсердии (ДПП) и почечный кровоток независимо коррелировали с КФ, измеренной радиоизотопным методом. При этом связь с ДПП была более выражена у пациентов со сниженным почечным кровотоком [12]. Так, по данным Uthoff et al., у пациентов с острой СН комбинация артериальной гипотензии и высокого показателя ЦВД была достоверно связана с более низкой расчетной скоростью КФ [13]. Таким образом, лечебные мероприятия, направленные на уменьшение застойных явлений в почках, будут наиболее эффективными у пациентов с артериальной гипотензией.

Гемодинамический ответ на снижение системного артериального давления зависит от функции эндотелия, которая нарушается и при хронической болезни почек, и при сердечной недостаточности. Снижение почечного перфузионного давления стимулирует симпатическую нервную и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС). Ангиотензин II и катехоламины вызывают гломерулярную артериоларную вазоконстрикцию, снижающую почечный плазмоток [14]. Ангиотензин II оказывает диспропорциональный вазоконстрикторный эффект на отводящие артериолы, поддерживая КФ, несмотря на снижение почечного плазмотока [15]. Таким образом, вначале фильтрационная фракция и КФ сохранены, затем повышение продукции ангиотензина II и катехоламинов оказывается неадекватным, что влечет за собой еще большую прегломерулярную вазоконстрикцию и снижение КФ [16]. Это, в свою очередь, активирует реабсорбцию натрия и воды в проксимальном отделе канальцев, что ведет к еще большему системному и почечному застою; увеличивается почечное интерстициальное давление; сдавлению подвергаются все капиллярное русло и канальцы; развивается локальная гипоксия. Увеличение давления в просвете канальцев ведет к снижению трансгломерулярного градиента давления и усугубляет снижение КФ [17].

У людей, не страдающих СН, переходящее состояние гиперволемии приводит к увеличению почечной экскреции соли и жидкости; это уменьшает ОЦК и сердечный выброс, нормализуя артериальное давление. Однако у пациентов с СН, несмотря на гиперволемическое состояние, повышенные давление в правом предсердии и ЦВД негативно влияют на почечную экскрецию натрия, образуя порочный круг задержки натрия и жидкости и нарастания СН, что приводит к еще большему почечному застою [18].

Повышенное внутрибрюшное давление, застой крови в органах брюшной полости и интерстициальном пространстве также играют роль в нарушении функции почек. Имеет место отрицательная корреляция между величиной почечного кровотока и внутрибрюшного давления [19, 20]. По данным исследования P.K. Harman et al., повышение внутри-

брюшного давления на 20 мм рт. ст. вызывало у экспериментальных животных снижение КФ <25% от нормального; при увеличении внутрибрюшного давления до 40 мм рт. ст. КФ снижалась до 7%, а сердечный выброс – до 37% от нормальных значений [21]. Уменьшение емкости сосудов органов брюшной полости и снижение абдоминального лимфотока также способствует увеличению давления в правых отделах сердца, что является дополнительным фактором для почечной дисфункции [22]. Кроме того, нарушения микроциркуляции в стенке кишечника и снижение его барьерной функции, характерные для СН, стимулируют продукцию цитокинов, усугубляющих миокардиальную дисфункцию, что в свою очередь, способствует нарушениям микроциркуляции [23]. Провоспалительные цитокины TNF и интерферон- γ способны нарушать барьерную функцию эпителия [24]. Последующее поступление в кровоток бактериальных липополисахаридов активирует макроциты и макрофаги на продукцию провоспалительных медиаторов [24].

Воспаление может как способствовать возникновению, так и являться следствием почечного венозного застоя [25]. Воспаление вызывает сосудистую дисфункцию посредством эндотелиальных факторов и повышения ригидности артерий, снижения сократимости миокарда вследствие функционального подавления контрактильности и гибели миокардиальных клеток. P.C. Colombo et al. оценивали влияние периферического венозного застоя, индуцированного венозным стресс-тестом, на воспаление и эндотелиальную активацию. В доминантной руке с помощью раздувающейся манжеты создавали давление, превышающее базовое на 30 мм рт. ст. В крови, взятой из сдавленной руки, концентрации IL-6, эндотелина-1, ангиотензина II, молекулы-1 адгезии сосудистого эндотелия и моноцитарного хемотаксического фактора-1 были значимо выше, чем в крови из контрольной руки [26]. При СН и венозном застое активация РААС и симпатической нервной системы усугубляют выраженность воспалительного ответа. Согласно экспериментальным данным K. Iwata et al., активация РААС приводит к стимулированию никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы ангиотензином II, что ведет к образованию активных форм кислорода.

Все эти процессы способствуют прогрессированию почечной дисфункции и развитию фиброза почечной ткани [27].

Фиброз – общий патофизиологический механизм кардиоренального синдрома.

Повреждение любого органа, связанное с заболеванием, запускает сложный каскад клеточного и молекулярного ответа, который завершается фиброзом ткани. Хотя этот фиброгенный ответ некоторое время может сдерживаться адаптационными механизмами,

в случае продолжительного повреждающего воздействия развиваются склерозирование паренхимы, клеточная дисфункция и в конце концов функциональная недостаточность [29]. Причиной фибротических процессов, как в сердце, так и в почках, является нарушение функции эндотелия, возникающее при воспалении и оксидативном стрессе, связанных, в свою очередь, со старением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением и ведущих к сердечно-сосудистым заболеваниям, СН и ХБП [30]. Ремоделирование миокарда возникает после повреждения сердца и включает секрецию белков внеклеточного матрикса миофибробластами. Это способствует сердечному фиброзу и сохраняет структуру и функцию миокарда, однако такое состояние ведет к дилатации камер, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу и СН [30]. В почке тубулоинтерстициальный фиброз и дисфункция могут быть вызваны дифференцировкой канальцевых эпителиальных клеток в миофибробласты через эпителиально-мезенхимальный переходный фенотип, приводящий к потере клетками многоугольной формы и эпителиальных маркеров и приобретению фибробластного фенотипа с усилением синтеза внеклеточного матрикса (например, коллагена I, III, фибронектина). Альдостерон может запускать каскад процессов, ведущих к фиброзу сердца, сосудов и почек, взаимно вовлекая их в развитие кардиоренального синдрома. Экспериментальные исследования подтверждают такие патогенетические механизмы. Так, в эксперименте на крысах, при ОПП, индуцированной билатеральными почечными ишемией/реперфузией, лечение антагонистом минералкортикоидных рецепторов спиронолактоном предотвращало активацию фибротических и воспалительных процессов, препятствуя развитию ХБП [31, 32]. В этой связи представляют интерес результаты, полученные при исследовании живых доноров почки, у которых через 12 месяцев после нефрэктомии развивалось снижение измеренной КФ, сопровождаемое значительным увеличением массы левого желудочка, подтвержденным МРТ, без развития артериальной гипертензии. Изменения КФ были независимо связаны с изменениями массы левого желудочка. По сравнению с контрольной группой у доноров была значимо повышена концентрация фактора роста фибробластов-23 и высокочувствительного С-реактивного белка. Впрочем, клиническая значимость этих данных неясна, так как, по данным обсервационных исследований, для живых доноров почек характерны благоприятные долговременные исходы [33]. Тем не менее исследования живых доноров почки в сравнении с контрольной группой свидетельствуют об увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых событий и развития терминальной стадии ХБП [34, 35]. Повышенная концентрация высокочувствительного сердечного тропонина Т и

микроальбуминурия значительно чаще встречались у доноров, чем в контрольной группе [35]. В то же время, согласно данным Paoletti et al., у 100 реципиентов трансплантированной почки регрессия гипертрофии левого желудочка была связана с более благоприятными комбинированными исходами (смерть; любые события, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также заболеваниями почек) [36].

В дополнение к перечисленным факторам активация минералкортикоидных рецепторов посредством ряда механизмов (воспаление; рост концентрации калия в крови, оказывающий проаритмический эффект) способствует развитию фибротических изменений в сердце, артериях и почках. В этом процессе участвуют такие медиаторы воспаления и фиброза, как галектин-3 [31, 37], NGAL [38], стимулирующий фактор роста ST2 [39] и кардиотропин-1 [40].

Патогенез повреждения почек после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (ИК) имеет еще более сложный и многофакторный характер. Дополнительными механизмами, влияющими на функцию почек при хронической сердечной недостаточности у пациентов после таких операций, могут быть микроэмболизация, метаболические, гемодинамические нарушения, ишемически-реперфузионное повреждение и оксидативный стресс [41]. Эти механизмы могут взаимодействовать и усиливать друг друга. ИК связано с изменением сосудистого тонуса и снижением напряжения кислорода в почечной паренхиме, снижением почечного перфузионного давления до 30% и увеличением ишемически-реперфузионного повреждения [42]. Кроме того, ИК способствует образованию микроэмболов. Фильтры аппаратов ИК неэффективны для эмболов размером менее 40 мкм, которые могут поражать почечные капилляры. Свободный гемоглобин, высвобождающийся в результате гемолиза, вызывает канальцевые повреждения и нарушения свертывающей системы крови [41].

У реципиентов сердца ко всем описанным факторам, способствующим возникновению почечного повреждения, добавляются нефротоксичные ингибиторы кальциневрина и риски, связанные с использованием органов от доноров с расширенными критериями.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ОПП

ОПП – распространенное осложнение, встречающееся у более 50% пациентов в течение первой недели после поступления в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [42]. По данным M. Ostermann и J. Cerda, смертность от ОПП в остром периоде составляет 24% у взрослых и 14% у педиатрических пациентов [43]. Таким образом, она в 7 раз превышает смертность в группе пациентов без ОПП. Последствия ОПП включают потребность в замести-

тельной почечной терапии (ЗПТ), хронизацию почечного повреждения приблизительно у 20% больных и снижение качества жизни. Дополнительные затраты на лечение 1 пациента с ОПП, нуждающегося в ЗПТ, в США составляют в среднем \$42 077 [44]. Согласно данным B.J. Moore и С.М. Torio, в США ОПП встречается в 8–16% всех госпитализаций, что составляет около 13 млн пациентов ежегодно. Продолжительность госпитализации с вторичным диагнозом ОПП увеличилась почти в 3 раза с 2005-го по 2014 г. [45]. По данным Kerr et al., в 2014 г. в Великобритании госпитализации пациентов с ОПП повлекли затраты в сумме 1,3 миллиарда долларов, что составляло более 1% всего бюджета Национальной службы здравоохранения [46].

Сведения о частоте возникновения ОПП существенно различаются. В прошлом в литературе можно было встретить более 30 определений острой почечной недостаточности. Диагноз острой почечной недостаточности основывался на количестве отделяемой мочи и показателях мочевины и креатинина как маркеров снижения КФ. Критерии оценки степени нарушения функции почек значительно отличались у различных авторов, что потребовало разработки общепринятой классификации острой почечной недостаточности. С этой целью в 2003 году была создана группа экспертов по острой почечной дисфункции (Acute Dialysis Quality Initiative – ADQI). В 2004 г. ADQI представила классификацию RIFLE, в которой были выделены 5 стадий развития почечного повреждения – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage [47].

В 2007 г. году членами Рабочей группы по острому повреждению почек (Acute Kidney Injury Network – AKIN) был предложен термин AKI (острое повреждение почек – ОПП) для определения широкого спектра острой почечной дисфункции от самых ранних и легких форм до случаев, когда необходима заместительная терапия. Термин ОПП призван выразить обратимую природу повреждения почек в большинстве случаев. AKIN предложила модификацию RIFLE, в которой обращалось внимание на минимальный рост концентрации креатинина крови за более короткий период времени [48]. И наконец, в 2012 г. в клинических рекомендациях для лечения ОПП – KDIGO, в свою очередь, было предложено вновь увеличить период времени для оценки степени почечного повреждения и обращено внимание на отсроченное повышение концентрации креатинина крови по отношению к нарушению функции почек [49]. Согласно клиническим рекомендациям KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcomes – Заболевания почек: улучшение глобальных исходов), ОПП – внезапное снижение функции почек за период не более 7 суток, а ХБП – патологические изменения в структуре или функции почек, которые продолжаются более 90 дней [49]. ОПП необходимо

рассматривать в качестве системного заболевания с продолжительным патологическим воздействием на сердце, легкие, ЦНС, и особенно почки. Промежуток времени между возникновением ОПП и развитием ХБП было предложено называть острой болезнью почек. Этот термин определяет течение заболевания после ОПП у пациентов с продолжающимися патофизиологическими процессами в почках.

Добавление критерия количества отделяемой мочи способствует увеличению частоты ОПП по сравнению с ситуацией, когда оценивают только концентрацию креатинина сыворотки [50, 51]. Xu Ying Luo et al. провели анализ данных 3107 больных, последовательно поступавших в отделения ОРИТ в течение 6 месяцев [52].

ОПП определяли согласно классификациям RIFLE, AKIN и KDIGO (табл.). Наиболее чувствительной для выявления ОПП явилась KDIGO (KDIGO – 51%, RIFLE – 46,9%, AKIN – 38,4%). В то же время основным ограничением этих классификаций является использование концентрации креатинина крови в качестве маркера почечной функции. Известно, что на концентрацию креатинина могут влиять факторы, не связанные с клубочковой фильтрацией, такие как пол, возраст, раса, площадь поверхности тела, диета, прием ряда лекарственных препаратов, а также сахарный диабет и заболевания печени [49]. Кроме того, изменение концентрации

креатинина крови не позволяет судить о локализации почечного повреждения, канальцевом или клубочковом. Для повышения концентрации креатинина крови необходима потеря около 50% функции почек. Вследствие этого оно отмечается на 24–72 часа позже по сравнению с концентрацией ряда новых биомаркеров почечного повреждения. Эти ограничения способствуют исследованиям новых веществ, позволяющих не только предсказать и диагностировать ОПП, но и выявить локализацию, тип и этиологию повреждения, предсказать исходы, а также определить сроки начала лечения и обеспечить его мониторинг.

Известные к настоящему времени биомаркеры позволяют оценить функцию почек (цистатин С [53], галектин-3 [54], проэнкефалин [55]); предсказать прогрессирование ОПП (интерлейкин-18 (IL18) [56]), нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) [57], микроРНК [58]); определить почечное повреждение (NGAL, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP) [59], микроРНК, IL18, молекула-1 повреждения почек (KIM-1) [60]); выявить торможение клеточного цикла (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 и белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (TIMP-2 и IGFBP-7) [61]), и наконец, определить нефротоксичный эффект лекарственных препаратов (N-ацетил-глюкозаминидаза, гамма-глутамил-транс-

Таблица

Сравнение классификаций острого почечного повреждения
Comparison of acute kidney injury scales

RIFLE		AKIN		KDIGO		Количество мочи
Стадия	SCr	Стадия	SCr	Стадия	SCr	
RISK	Рост в 1,5 раза или снижение КФ >25%	1	Рост $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5–2 раза от базового значения	1	Рост в 1,5–1,9 раза или на $\geq 26,5$ мкмоль/л от базового значения	<0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч
INJURY	Рост в 2 раза или снижение КФ >50%	2	Рост более чем в 2–3 раза от базового значения	2	Рост в 2–2,9 раза от базового значения	<0,5 мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
FAILURE	Рост в 3 раза или SCr >354 мкмоль/л с быстрым ростом >44 мкмоль/л или снижение КФ >75%	3	Рост более чем в 3 раза от базового значения или SCr ≥ 354 мкмоль/л с быстрым ростом ≥ 44 мкмоль/л или начало ЗПТ	3	Рост в 3,0 раза от базового значения или SCr ≥ 354 мкмоль/л, или начало ЗПТ, или у пациентов <18 лет снижение КФ до <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,5 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч
LOSS	Полное отсутствие функции почек >4 нед.					
END-STAGE KIDNEY DISEASE	Полное отсутствие функции почек >3 мес.					

Примечание. RIFLE и KDIGO оценивают изменение SCr в течение 7 суток, AKIN – в течение 48 часов.

Note. RIFLE and KDIGO assess changes in SCr levels within 7 days, AKIN within 48 hours.

пептидаза, аланиновая аминопептидаза) [62]. Хотя до настоящего времени применение большинства новых биомаркеров почечного повреждения находится на стадии изучения, в перспективе их внедрение в широкую клиническую практику неизбежно. L-FABP одобрена для применения в Японии, NGAL присутствует в европейских рекомендациях, комбинация TIMP-2 + IGFBP-7 одобрена FDA в США [63].

В то же время Klein et al. провели метаанализ 63 исследований новых биомаркеров с целью изучить возможность их использования для определения сроков начала ЗПТ при ОПП и не получили однозначных результатов [64]. Биомаркеры, которые, согласно проведенному анализу, представляются полезными для прогнозирования применения ЗПТ, в действительности являются маркерами почечного стресса, повреждения и снижения скорости клубочковой фильтрации. С клинической же точки зрения решение о начале ЗПТ основывается не на тяжести поражения почек, но на наличии у пациента метаболических, электролитных и объемных нарушений, а также сопутствующих патологических состояний.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. Начиная с 1967 года, когда К. Барнард впервые осуществил удачную пересадку сердца, число таких операций постоянно увеличивается, и до 30 июня 2018 г. в мире было выполнено более 146 975 ТС пациентам всех возрастов. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких 2019 года, 1- и 5-летняя выживаемость реципиентов сердца составляла 81 и 69% соответственно [65].

Одним из наиболее серьезных осложнений как раннего, так и отдаленного послеоперационного периода, непосредственно влияющим на результаты лечения, является повреждение почек. По данным многочисленных авторов, развитие ОПП и ХБП связано с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ и стационаре, большей частотой инфекционных осложнений, острого отторжения трансплантата, и в целом – с более высокой смертностью [66, 67]. По результатам метаанализа 27 когортных исследований с данными 137 201 реципиента донорского сердца, средняя частота возникновения ОПП составляла 47,1% (4,5–72,3%), потребность в ЗПТ – 12% (2,1–39,06%). Частота ОПП и тяжелой ОПП с потребностью в ЗПТ в последние годы выросли. ОПП после трансплантации сердца была ассоциирована с увеличением кратковременной и 1-летней смертности (3,5 и 2,3 раза соответственно). ОПП и ОПП с потребностью в ЗПТ являлись неблагоприятным

прогностическим фактором при трансплантации сердца и были связаны с 13-кратным увеличением риска смерти в течение 90 дней после операции. Несмотря на достижения трансплантологии в последние годы, риск внутрибольничной смертности (и/или смертности в течение 90 дней после операции) и смертности в течение 1 года после трансплантации не изменился за последние 20 лет. Такая ситуация, вероятно, связана с либерализацией показаний к ТС и использованием органов от доноров с расширенными критериями [66]. Другие результаты были опубликованы Zijlstra et al., анализировавшими данные 580 реципиентов сердца, которым трансплантация была выполнена в Роттердаме с 1984-го по 2013 г. Пациенты были разделены на группы А (1984–1999 гг.) и В (2000–2013 гг.). Несмотря на значительно большее количество пожилых доноров в группе В по сравнению с группой А (средний возраст 43 года против 29 лет, доноры старше 50 лет 33% против 2% соответственно), среди реципиентов группы В долговременная выживаемость была выше (90, 86, 81 и 68% к 30 дням, 1 году, 5 годам и 10 годам соответственно против 93, 89, 78 и 53% в эти же сроки в группе А). У реципиентов сердца, выживших в течение 1 года после операции, в группе В 10-летняя выживаемость была значимо выше, чем в группе А (80% против 60% соответственно, $p < 0,0001$). В частности, это снижение было связано с уменьшением частоты почечного повреждения (14% в группе А против 4% в группе В). По мнению авторов, таких результатов удалось достигнуть благодаря применению новых протоколов иммуносупрессии, раннему назначению статинов независимо от уровня холестерина, активному лечению артериальной гипертензии и упреждающей реваскуляризации миокарда трансплантата [68]. Поскольку до сих пор не существует эффективных целевых фармакотерапевтических средств для лечения ОПП, профилактика и раннее выявление пациентов с риском ОПП потенциально может сыграть важную роль в улучшении результатов лечения. Факторы риска возникновения ОПП при трансплантации сердца были изучены множеством авторов. К предоперационным относятся предрасполагающая почечная дисфункция, сахарный диабет, старший возраст как донора, так и реципиента, предшествующие трансплантации сердца; к интра- и послеоперационным: продолжительность ишемии трансплантата, операции и ИК, большая кровопотеря и объемные гемотрансфузии, механическая поддержка кровообращения, функциональная недостаточность сердечного трансплантата [69–71]. По данным Wang et al., которые провели ретроспективный анализ трансплантаций сердца в 8 центрах Великобритании с 1995-го по 2017 г., имело место устойчивое увеличение применения ЗПТ в 30-дневном послеоперационном периоде – с 12% в период 1995–2000 гг., до 47,7% в период 2011–

2017 гг. Более частому использованию ЗПТ сопутствовало увеличение возраста доноров, рост числа реципиентов с ургентным статусом, а также более частое применение механической (ВАБК, ЭКМО, вспомогательное кровообращение) и инотропной поддержки. В результате статистического анализа были выявлены предикторы ЗПТ в посттрансплантационном периоде: мужской пол, потребность в обходе левого желудочка и инотропной поддержки перед трансплантацией, интраоперационное нарушение функции почек и развитие выраженной дисфункции трансплантата после операции. Использование органов от пожилых доноров увеличивало риск возникновения потребности в ЗПТ. Кроме того, повторные оперативные вмешательства, инфекционные осложнения были значимо связаны с потребностью в ЗПТ. Что касается выживаемости реципиентов в данном исследовании, этот показатель в группе реципиентов с потребностью в ЗПТ был ниже, чем у остальных реципиентов, только в течение 3 мес. после операции. Особенно выраженным было это различие в раннем посттрансплантационном периоде (71,6 и 94,7% соответственно) [72]. В то же время, по данным Boyle et al., в группе реципиентов сердца с ОПП, требующим ЗПТ, госпитальная летальность составляла 50% против 1,4% в группе реципиентов без ОПП [73]. Guven et al. сообщают, что потребность в ЗПТ в течение 30 дней после трансплантации была связана с более высокой смертностью через 1 год после операции (22% против 8% в группе реципиентов, не нуждавшихся в ЗПТ) [74]. В исследовании Romeo et al. такой показатель в группе реципиентов сердца, получавших ЗПТ в течение месяца после операции, также был существенно выше, чем у остальных реципиентов (59,2% против 5,8%) [75]. Во всех этих исследованиях ОПП с потребностью в ЗПТ служила объединяющим фактором риска высокой смертности, однако общим фактором являлась также правожелудочковая недостаточность – дисфункция трансплантата [73–75].

Реципиенты сердечного трансплантата представляют уникальную популяцию больных, у которых на разных стадиях развития патологического процесса могут наблюдаться все типы кардиоренального синдрома. В течение двух последних десятилетий исследования, проведенные среди пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, показали, что одним из основных повреждающих механизмов, приводящих к возникновению и прогрессированию почечной дисфункции, наряду со снижением сердечного выброса является венозный застой, служащий также пусковым механизмом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с дальнейшей задержкой натрия и воды, воспаления с выработкой провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия, активации фиброза, повышения внутрибрюш-

ного давления. В то же время у реципиентов донорского сердца четкие данные о влиянии подобного механизма фрагментарны; в частности, в нескольких публикациях сообщается, что правожелудочковая недостаточность в раннем послеоперационном периоде сочетается с высокой частотой ОПП с потребностью в ЗПТ с увеличением смертности. Внедрение прецизионных методов оценки и коррекции гидратационного и волемического статуса у больных, ожидающих ТС, а также у реципиентов сердца с высокой вероятностью позволило бы снизить частоту ОПП и улучшить результаты трансплантации, однако для этого требуются дальнейшие исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dasta JF, Kane-Gill S. Review of the Literature on the Costs Associated With Acute Kidney Injury. *J Pharm Pract.* 2019 Jun; 32 (3): 292–302. doi: 10.1177/0897190019852556.
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (5): 957–962. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
3. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25 (5): 382–390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004.
4. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13: 422–430. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
5. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 582–588. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
6. Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 974–982. doi: 10.1093/eurjhf/hfq118.
7. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.072.
8. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (19): 2199–2208. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.058.
9. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low

- output. *Clin Cardiol.* 2011; 34: 113–116. doi: 10.1002/clc.20831.
10. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 824–830.
 11. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Effects of renal and hepatic venous congestion on renal function in the presence of low and normal cardiac output in dogs. *Circ Res.* 1980; 47: 883–890. doi: 10.1161/01.res.47.6.883.
 12. Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 872–878. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010.
 13. Uthoff H, Breidthardt T, Klima T, Aschwanden M, Arenja N, Socrates T et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 432–439. doi: 10.1093/eurjhf/hfq195.
 14. Blankstein R, Bakris GL. Renal hemodynamic changes in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4 (4): 411–423. doi: 10.1016/j.hfc.2008.03.006.
 15. Sambandam KK. Effective use of loop diuretics in heart failure exacerbation: a nephrologist's view. *Am J Med Sci.* 2014; 347: 139–145. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828a2962.
 16. Ruggenenti P, Remuzzi G. Worsening kidney function in decompensated heart failure: treat the heart, don't mind the kidney. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2476–2478. doi: 10.1093/eurheartj/ehr242.
 17. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 18. Guazzi M, Gatto P, Giusti G, Pizzamiglio F, Previtali I, Vignati C, Arena R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol.* 2013; 169: 379–384. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
 19. Cheatham ML, White MW, Sargraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000; 49: 621–626; discussion 626–627. doi: 10.1097/00005373-200010000-00008.
 20. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugarman HJ. Elevated intraabdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma.* 1997; 42: 997–1004; discussion 1004–1005. doi: 10.1097/00005373-199706000-00002.
 21. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg.* 1982 Nov; 196 (5): 594–597. doi: 10.1097/00000658-198211000-00015.
 22. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW, Mullens W. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 485–495. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.070.
 23. Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 632–639. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e.
 24. Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab.* 2009; 10 (1): 22–28. doi: 10.2174/138920009787048374.
 25. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Card Fail.* 2012; 18: 930–938. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.10.010.
 26. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J.* 2014; 35: 448–454. doi: 10.1093/eurheartj/eh456.
 27. Iwata K, Matsuno K, Murata A, Zhu K, Fukui H, Ikuta K et al. Up-regulation of NOX1/NADPH oxidase following drug-induced myocardial injury promotes cardiac dysfunction and fibrosis. *Free Radic Biol Med.* 2018; 120: 277–288. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.053.
 28. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J.* 2016; 9 (1): 39–47. doi: 10.1093/ckj/sfv124.
 29. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis: a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1138–1149. doi: 10.1056/NEJMr1300575.
 30. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. *Circ Res.* 2016; 118: 1021–1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 31. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 59–67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.002.
 32. Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le Mercier A, El Moghrabi S, Prince S et al. Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: role of oxidative stress. *Hypertension.* 2017; 69: 870–878. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526.
 33. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA.* 2010; 303: 959–966. doi: 10.1001/jama.2010.237.
 34. Mjølén G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014; 86: 162–167. doi: 10.1038/ki.2013.460.
 35. Moody WE, Ferro CJ, Edwards NC, Chue CD, Lin EL, Taylor RJ et al. CRIB-Donor Study Investigators. Cardiovascular effects of unilateral nephrectomy in living kidney donors. *Hypertension.* 2016; 67: 368–377. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06608.
 36. Paoletti E, Bellino D, Signori A, Pieracci L, Marsano L, Russo R et al. Regression of asymptomatic cardiomyopathy and clinical outcome of renal transplant recipients: a long-term prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 1168–1174. doi: 10.1093/ndt/gfv354.
 37. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Гичкун ОЕ, Можейко НП, Стаханова ЕА, Кван ВС, Шевченко АО. Га-

- лектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 62–68. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, Mozheiko NP, Stakhanova EA, Kvan VS, Shevchenko AO. Galectin-3 in heart transplant rejection and fibrosis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 62–68. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-62-68.
38. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids. *Hypertension*. 2015; 66: 158–166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05431.
 39. Martínez-Martínez E, Cachofeiro V, Rousseau E, Álvarez V, Calvier L, Fernández-Celis A et al. Interleukin-33/ST2 system attenuates aldosterone-induced adipogenesis and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 411: 20–27. doi: 10.1016/j.mce.2015.04.007.
 40. López-Andrés N, Rousseau A, Akhtar R, Calvier L, Iñigo C, Labat C et al. Cardiotrophin 1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension*. 2012; 60: 563–573. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194407.
 41. Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardiña B, Muñoz A et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019; 12: 153–166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477.
 42. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13 (4): 241–257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
 43. Ostermann M, Cerda J. The burden of acute kidney injury and related financial issues. In: Ding X, Rosner MH, Ronco C, eds. *Acute Kidney Injury – Basic Research and Clinical Practice*. Basel, Switzerland: Contrib Nephrol, Karger; 2018: 100–112.
 44. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (10): 607–625. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
 45. Moore BJ (IBM Watson Health), Torio CM (AHRQ). *Acute Renal Failure Hospitalizations, 2005–2014*. HCUP Statistical Brief #231. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb231-Acute-Renal-Failure-Hospitalizations.jsp>.
 46. Kerr M, Bedford M, Matthews B, O'Donoghue D. The economic impact of acute kidney injury in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (7): 1362–1368. doi: 10.1093/ndt/gfu016.
 47. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 542–546.
 48. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31. doi: 10.1186/cc5713.
 49. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
 50. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (9): 2231–2238.
 51. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassi S, San-Román JE, Silva L et al. Acute renal failure according to the RIFLE and AKIN criteria: a multicenter study. *Med Intensiva*. 2014; 38 (5): 271–277. doi: 10.1016/j.medint.2013.04.007.
 52. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) workgroup. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care*. 2014; 18: R144. doi: 10.1186/cc13977.
 53. Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017; 7: 41012. doi: 10.1038/srep41012.
 54. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Можейко НП, Гичкун ОЕ, Стаханова ЕА, Васильева ВП, Шевченко АО. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 8–15. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Gichkun OE, Stakhanova EA, Vasilieva VP, Shevchenko AO. Diagnostic value of galectin-3 in heart transplant recipients with myocardial complications. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 8–15. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-8-15.
 55. Schulz C-A, Christensson A, Ericson U, Almgren P, Hindy G, Nilsson PM et al. High level of fasting plasma proenkephalin-a predicts deterioration of kidney function and incidence of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 291–303. doi: 10.1681/ASN.2015101177.
 56. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2015; 28: 7–16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
 57. Hošková L, Franekova J, Málek I, Kautzner J, Szárszoi O, Jabor A et al. Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann Transplant*. 2016; 21: 329–245. doi: 10.12659/aot.896700.
 58. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко ОП. МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 126–132. Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP. MicroRNAs in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017; 19 (2): 126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-126-132>.
 59. Parr SK, Clark AJ, Bian A, Shintani AK, Wickersham NE, Ware LB. et. al. Urinary L-FABP predicts poor out-

- comes in critically ill patients with early acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015; 87: 640–648. doi: 10.1038/ki.2014.301.
60. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transpl.* 2009; 24: 3265–3268. doi: 10.1093/ndt/gfp010.
 61. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bags-haw SM, Bell M et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17: R25. doi: 10.1186/cc12503.
 62. Teo SH, Zoltán, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31 (3): 331–344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003.
 63. Pickering JW, Endre ZH. Bench to bedside: the next steps for biomarkers in acute kidney injury. *Am J Physiol – Ren Physiol.* 2016; 311: F717–721. doi: 10.1152/ajprenal.00268.2016.
 64. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bags-haw SM, Wiedermann CJ, Joannidis M. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 323–336. doi: 10.1007/s00134-018-5126-8.
 65. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
 66. Thongprayoon C, Lertjitbanjong P, Hansrivijit P, Crisafio A, Mao M, Watthanasuntorn K et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines (Basel).* 2019; 6 (4): 108. doi: 10.3390/medicines6040108.
 67. Гольц АМ, Захареви́ч ВМ. Ретрансплантация сердца. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 271–290. Goltz AM, Zakharevich VM. Retransplantatsiya serd-tsa. *Transplantologiya: itogi i perspektivy.* Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2019: 271–290.
 68. Zijlstra LE, Constantinescu AA, Manintveld O, Birim O, Hesselink DA, van Thiel R et al. Improved long-term survival in Dutch heart transplant patients despite increasing donor age: the Rotterdam experience. *Transpl Int.* 2015; 28: 962–971. doi: 10.1111/tri.12503.
 69. Tjahjono R, Connellan M, Granger E. Predictors of Acute Kidney Injury in Cardiac Transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48 (1): 167–172. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.006.
 70. García-Gigorro R, Renes-Carreño E, Peiretti MAC, López PA, Vela JLP, Rodríguez JG et al. Incidence, Risk Factors and Outcomes of Early Acute Kidney Injury After Heart Transplantation: An 18-year Experience. *Transplantation.* 2018; 102 (11): 1901–1908. doi: 10.1097/TP.0000000000002293.
 71. Wang T-J, Lin C-H, Wei H-J, Wu M-J. Long-Term Outcomes and Risk Factors of Renal Failure Requiring Dialysis after Heart Transplantation: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med.* 2020, 9 (8), 2455; <https://doi.org/10.3390/jcm9082455>.
 72. Wang L, Wang T, Rushton SN, Parry G, Dark JH, Sheerin NS. The impact of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy on survival and renal function of heart transplant recipients – a UK cohort study. *Transpl Int.* 2020 Jun 16. doi: 10.1111/tri.13675.
 73. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S, Worley S, Bakri MH, Starling RC et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (5): 787–796. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.002.
 74. Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, Brughts JJ, Hesselink DA. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 588–597. doi: 10.1007/s00134-018-5159-z.
 75. Romeo FJ, Varela CF, Vulcano N, Pizarro R, Greloni G, Posatini R et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Transplantation: Foe or Common Innocent Bystander? *Transplant Proc.* 2018; 50 (5): 1489–1495. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.106.

Статья поступила в редакцию 4.03.2021 г.
The article was submitted to the journal on 4.03.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-158-166

ОСТРЫЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ СУДОРОЖНЫЕ ПРИСТУПЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОЧКИ

О.М. Цирульникова^{1, 2}, А.В. Сыркина², И.А. Милосердов^{1, 2}, И.Е. Пашкова²,
С.Ю. Олешкевич², И.Б. Комарова³

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время единственным способом лечения терминальной печеночной и почечной недостаточности является трансплантация. До 42% реципиентов печени и до 30% реципиентов почки имеют неврологические осложнения трансплантации. Острые симптоматические судорожные приступы (ОССП) занимают важное место в структуре неврологических осложнений раннего послеоперационного периода. Верификация причин приступов и управление рисками развития рецидива представляет собой актуальную задачу на современном этапе. **Цель.** Обзор последних достижений в оценке, распространенности и подходах к лечению ОССП у реципиентов печени и почек. **Материалы и методы.** Причины ОССП после трансплантации печени, почки разнообразны. Неспецифические причины приступов, такие как дисметаболические и волеимические изменения, связанные с операцией трансплантации, известны широко. Также существуют специфические синдромы, связанные с судорогами, у реципиентов печени, почки – синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, нейротоксичность ингибиторов кальциневрина, гипонатриемия в терминальной стадии печеночной недостаточности, гипокальциемия у реципиентов почки и др. Диагностика проводится по общим правилам, а лечение зависит от выявленной причины судорог. Управление острыми симптоматическими судорожными приступами предполагает назначение противосудорожных препаратов в соответствии с риском рецидива приступов, а также используется конверсия иммуносупрессии при выявленной нейротоксичности. **Результаты.** Диагностический алгоритм, а зачастую и лечебные стратегии, в случаях ОССП у реципиентов печени, почки четко не определены. **Заключение.** Множество причин ОССП диктует различия в лечебной тактике. Дальнейшее накопление и обобщение данных исходов ОССП позволит создать удобный алгоритм для быстрого определения причины и максимально эффективной лечебной тактики.

Ключевые слова: острые симптоматические судорожные приступы, судороги, реципиент печени, реципиент почки, трансплантация, неврологические осложнения.

Для корреспонденции: Сыркина Алла Владиславовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

Corresponding author: Alla Syrkina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

EARLY POSTOPERATIVE SEIZURES IN LIVER AND KIDNEY RECIPIENTS

O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, A.V. Syrkina², I.A. Miloserdov^{1, 2}, I.E. Pashkova², S.Yu. Oleshkevich², I.B. Komarova³

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Background. Transplantation is presently the only treatment for end-stage liver and kidney failure. Up to 42% of liver transplant recipients and up to 30% of kidney transplant recipients have neurological complications from the transplantation. Acute symptomatic seizures (ACS) occupy an important place in the structure of early postoperative neurological complications. Verification of the causes of seizures and management of the risk of relapse is presently a critical task. **Objective:** to review recent advances in ACS assessment, prevalence, and treatment approaches in liver and kidney transplant recipients. **Materials and methods.** The causes of ACS after liver and kidney transplant are diverse. Nonspecific causes of seizures such as dysmetabolic and volemic changes associated with transplantation are widely known. There are also specific syndromes associated with seizures in liver and kidney recipients, such as posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, neurotoxicity of calcineurin inhibitors, hyponatremia in the final stage of liver failure, hypocalcemia in kidney recipients, etc. Diagnosis is made based on general rules, and treatment depends on the identified causes of seizures. Management of acute symptomatic seizures involves prescribing anticonvulsants according to the risk of seizure recurrence; immunosuppression is converted when neurotoxicity is identified. **Results.** The diagnostic algorithm, and often the treatment strategies, in ACS cases in liver and kidney recipients, are not clearly defined. **Conclusion.** Due to the multiple causes of ACS, there are differences in treatment tactics. Further accumulation and generalization of ACS outcome data will help in creating a convenient algorithm for rapid identification of the cause and the most effective treatment tactics.

Keywords: acute symptomatic seizures, seizures, liver recipient, kidney recipient, transplantation, neurological complications.

Трансплантация органов – единственный способ лечения терминальной почечной и печеночной недостаточности. Современные достижения в области хирургических методов, иммуносупрессии, периоперационного ухода позволили повысить выживаемость до 90% за первый год [1, 2]. Вместе с тем послеоперационные осложнения продолжают возникать. Неврологические осложнения ортотопической трансплантации составляют 9–42% [3].

Острые симптоматические судорожные приступы (ОССП) занимают второе место среди неврологических осложнений у реципиентов печени или почки, уступая только посттрансплантационной энцефалопатии [4], и составляют 9–36% [5]. В исследованиях выживаемости судорожный синдром до сих пор предсказывает фатальный исход реципиентам солидных органов [6, 7]. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется вопрос своевременной коррекции ОССП в послеоперационном периоде трансплантации.

ОССП, в соответствии с определением Международной противосудорожной лиги, – это судорожные приступы, наступившие в связи с повреждением мозга токсического, метаболического, инфекционного, воспалительного, травматического характера

или в связи с развившимся нарушением мозгового кровообращения [8]. Существенным различием ОССП и приступов при эпилепсии является прогноз. При ситуационном характере риск рецидива ОССП низкий, поэтому длительное лечение противосудорожными препаратами не требуется [8, 9].

Семиология ОССП может быть весьма разнообразна. У взрослых реципиентов она обычно представлена билатеральными тонико-клоническими судорожными приступами. В детском возрасте чаще встречаются фокальные приступы [10, 11]. ОССП могут повторяться в течение суток, приобретая характер серийных, или следовать друг за другом без возвращения сознания, что означает развитие эпилептического статуса. У пациентов с нарушением сознания также возможен неконвульсивный эпилептический статус, регистрируемый с помощью электроэнцефалограммы [7].

Среди общих причин судорог в послеоперационном периоде следует указать на проконвульсивный эффект анестетиков [12], отек мозга, синдром возобновления питания [13], дисметаболические и волевические изменения, нейротоксичность лекарственных препаратов [14], аноксию, структурные повреждения

мозга. У реципиентов печени и почки есть дополнительные причины развития судорожного синдрома.

Целью настоящего обзора явилось описание особенностей ОССП и подходов к их коррекции у пациентов после ортотопической трансплантации печени, почки.

ОССП ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

По данным разных авторов, частота развития ОССП после ортотопической трансплантации печени (ОТПП) составляет 2,8–42% [4, 7, 10].

Спектр причин данного осложнения у реципиентов печени в ранний послеоперационный период обширен и включает дисметаболические нарушения, нейротоксичность ингибиторов кальциневрина, структурное и инфекционное повреждение мозга.

Большинство случаев ОССП в раннем периоде после ОТПП связаны с иммуносупрессантами. Так, по данным E. Derle et al. (2015 г.), ингибиторы кальциневрина ответственны за развитие ОССП в 34% случаев [4]. Интересно, что корреляция превышения концентрации иммуносупрессоров с возникновением приступов не доказана. ОССП могут развиваться даже при нормальной концентрации препаратов в крови [4]. Возникновение судорожного синдрома чаще отмечается в первую неделю после ОТПП [11].

У 1–10% реципиентов печени ОССП вызваны вазогенным отеком задних отделов головного мозга [11, 15, 16]. На МРТ головного мозга это соответствует картине синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ). В англоязычной литературе данный феномен обозначается как Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), а также Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). В педиатрической популяции это состояние встречается реже, чем у взрослых [6, 10]. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии ассоциирован с прямой нейротоксичностью ингибиторов кальциневрина [15, 17]. Механизм нейротоксичности ингибиторов кальциневрина изучен недостаточно. В исследовании S. Dohgu et al. (2004) циклоспорин способствовал гиперпроницаемости гематоэнцефалического барьера, меняя работу эндотелия и астроцитов [18]. Среди клинических проявлений синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии корковая слепота, судорожный синдром, угнетение сознания до комы без повышения артериального давления.

Кроме ингибиторов кальциневрина другие препараты, применяемые у реципиентов печени в послеоперационном периоде трансплантации, также могут приводить к нейротоксичности и ОССП. Среди них изониазид, метилпреднизолон в сочетании с циклоспорином, имипином, пеницилламин, ципрофлоксацин, ацикловир и др. [14, 19].

Метаболические причины (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипофосфатемия) ОССП, по данным E. Derle et al. (2015), отмечаются в 17,4% случаев [3, 4]. У реципиентов печени предоперационная гипонатриемия связана с терминальной печеночной недостаточностью. Уровень натрия плазмы ниже 115–120 ммоль/л ассоциирован с ОССП [8, 20]. Быстрая периоперационная коррекция гипонатриемии может привести к такому тяжелому осложнению, как центральный понтинный и экстрапонтинный миелолиз (ЦПМ и ЦЭПМ) [21], проявлениями которого являются нарушение сознания, синдром «запертого человека», офтальмопарез, тетрапарез, бульбарные нарушения [22]. Среди метаболических причин важным является синдром возобновления питания, когда введение парентерального или энтерального питания после голодания сопровождается гипофосфатемией, гипомагниемией, гипокалиемией и дефицитом тиамина. Клинические проявления могут включать очаговую неврологическую симптоматику, судороги, отек мозга, дыхательные нарушения.

Структурные повреждения мозга в качестве причины судорожного синдрома встречаются у 13% реципиентов печени [4]. Среди них геморрагические и ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК), абсцесс мозга, менингоэнцефалит. Геморрагическое или ишемическое НМК, по данным B. Kim et al. (2007), встречается у 2–4% реципиентов печени [23]. Более высокий риск НМК отмечался у взрослых пациентов с предтрансплантационным сахарным диабетом [24].

Среди инфекций ЦНС особенно актуально среди реципиентов печени семейство герпес-вирусов, в частности, вирус герпеса 6-го типа может проявляться лимбическим энцефалитом и приступами судорог [25]. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – редкое фатальное демиелинизирующее заболевание головного мозга, вызванное реактивацией вируса Джона Каннингема (в англоязычной литературе используют сокращение JCV), поражает пациентов с существующим иммунодефицитом [26–28]. МРТ-картина может быть схожа с синдромом задней обратимой лейкоэнцефалопатии, однако при снижении дозы иммуносупрессии или конверсии иммуносупрессантов состояние не улучшается, а продолжает неуклонно прогрессировать [29].

Еще одной причиной ОССП в раннем послеоперационном периоде ОТПП является сепсис. ОССП на фоне сепсиса происходят у 8,7% больных [4]. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия характеризуется острыми изменениями психического статуса, когнитивных функций, изменением цикла сна/бодрствования, дезориентацией, нарушением внимания и/или дезорганизованным мышлением при отсутствии

прямых доказательств инфицирования мозга [30]. Иногда может наблюдаться преувеличенная двигательная активность с возбуждением и/или галлюцинациями, а также попеременно могут возникать возбуждение и сонливость. Другие, но менее частые двигательные симптомы включают астерикс, тремор и мультифокальный миоклонус [31].

Причины ОССП зачастую не ограничиваются чем-то одним. У 26,1% больных имеет место сочетание двух и более факторов [4].

Диагностика

Для выявления причин ОССП у реципиентов печени стандартный алгоритм не разработан, однако P.W. Shepard et al. (2012) предлагают следующие обследования: оценка состояния кислотно-основного баланса, электролитного состава крови, включая фосфор и магний, нейровизуализация для исключения нарушений кровообращения, электроэнцефалограмма, спинальная пункция [32].

Лечение и профилактика

Коррекция ОССП у пациентов после ОТПП в значительной степени зависит от причины. Так, в случае нейротоксичности и развития СЗОЛ применяется снижение дозы иммуносупрессии, конверсия терапии [7, 17]. Ismail et al. (2017) описывают успешное возвращение такролимуса после полного восстановления неврологического статуса у пациентов с такролимус-индуцированным СЗОЛ [33].

Коррекция метаболических нарушений полностью купируют ОССП. Медленная коррекция гипонатриемии – не быстрее 15 ммоль/л за 24 часа, или 18 ммоль/л за 48 часов – позволяет избежать ЦПМ и ЦПЭМ [34].

Что касается непосредственно антиконвульсантов, то предпочтение отдают леветирацетаму, поскольку данный препарат не оказывает влияния на печеночные ферменты, что позволяет использовать более низкие дозы иммуносупрессантов и избежать лекарственного взаимодействия [35]. В целом же препаратами выбора для лечения фокальных приступов у пациентов после трансплантации являются леветирацетам, габапентин, прегабалин и лакозамид. Показано, что они достаточно эффективны, хорошо переносятся [32]. При необходимости купирования ОССП могут использоваться бензодиазепины, фосфенитоин, внутривенные формы леветирацетама, вальпроевой кислоты и лакосамида [32]. В РФ, к сожалению, не зарегистрированы фосфенитоин и лоразепам для инъекций [36], а лакосамид противопоказан для детей младше 16 лет [37].

D.R. Chabolla et al. (2006) рекомендуют проводить терапию противосудорожными препаратами в течение 1–3 мес. у пациентов без структурного

повреждения мозга [38, 39]. В случаях структурного повреждения головного мозга P.W. Shepard et al. (2012) применяют противосудорожные препараты длительно [32].

С целью профилактики судорожного синдрома большинство авторов предлагают контролировать метаболические параметры и уровень иммуносупрессивных препаратов [4, 39]. При возникновении судорожных приступов до ОТПП назначение противосудорожных препаратов требуется только при наличии в анамнезе указаний о неврологических заболеваниях, например черепно-мозговая травма в анамнезе или спонтанное внутримозговое нетравматическое кровоизлияние. Американский фонд эпилепсии предлагает расценивать приступы до ОТПП вне существующей эпилепсии как острые симптоматические в рамках 3–4-й стадии печеночной энцефалопатии [40].

Факторы риска ОССП у реципиентов печени

D. Balderamo et al. (2011) подтвердили корреляцию нейротоксичности ингибиторов кальциневрина с печеночной недостаточностью до ОТПП, гипонатриемией после ОТПП, временем операции ОТПП более 7 часов [41].

Позднее, в 2016 г., S.-Y. Wu et al. выделили дополнительные факторы риска неврологических осложнений после ОТПП, такие как гипонатриемия, печеночная недостаточность (высокие значения MELD), бактериальная инфекция, перенесенная за неделю до ОТПП, дефицит питания (ИМТ ниже 21, кг/м²), избыток веса (ИМТ выше 27,6 кг/м²), почечная недостаточность, цирроз печени, класс С по Чайлд-Пью, возраст реципиента менее 29 и более 60 лет [42].

Уровень такролимуса выше или равный 8,9 нг/мл в течение 7 дней выделяют отдельным фактором риска S.S. Kumar, G.A. Mashour, P. Picton в 2018 г. [3].

Риск рецидива судорог в случае нарушения мозгового кровообращения, отторжения трансплантата, сепсиса высокий, рекомендован прием противосудорожных препаратов [32].

ОССП ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

По данным H. Sawhney et al. (2020), ОССП развиваются примерно у 30% реципиентов почки в раннем послеоперационном периоде [43]. Спектр причин ОССП включает, как и у реципиентов печени, дисметаболические нарушения, нейротоксичность лекарств, структурное и инфекционное повреждение мозга. Кроме этого, у больных после трансплантации почки есть специфические причины ОССП, а именно гипертензивная энцефалопатия, дизэквилибриум-синдром и уремия [43].

Одними из самых частых причин судорожного синдрома после трансплантации почки являются дисметаболические нарушения. По данным Pochineni и Rondon-Berrios (2018), гипофосфатемия, гипомagnesия, гипокальциемия ассоциированы с ОССП [44]. По данным Meena et al. (2020), гипонатриемия, развивающаяся в первые сутки после трансплантации почки, проявляется ОССП [45]. Показатели электролитов, коррелирующие с ОССП, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Критические значения биохимических показателей для развития ОССП [46]

Critical values of biochemical indicators of ACS [46]

Показатель	Значение
Натрий	<115 ммоль/л
Кальций ионизированный	<5,0 мг/дл (<1,2 ммоль/л)
Магний	<0,8 мг/дл (<0,3 ммоль/л)
Фосфат	<2,5 мг/дл (<0,79 ммоль/л)
Креатинин	>884 мкмоль/л

Злокачественная гипертензия у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, с гемолитико-уремическим синдромом до и после трансплантации почки ассоциированы с развитием СЗОЛ [47, 48]. Клиническая картина подобна такарлимус-индуцированному СЗОЛ, дополнительно фиксируется высокий уровень артериального давления. При гипертоническом кризе повышение уровня артериального давления вызывает сбой ауторегуляции тонуса интракраниальных сосудов и вазогенный отек темных и затылочных долей головного мозга, проявляющийся на МРТ симметричным повышением МР-сигнала от темных и затылочных областей в режимах FLAIR и T2 [49]. При КТ головного мозга эти изменения носят гиподенсивный характер [50]. R.K. Garg (2001) отмечает, что судорожный синдром отличает СЗОЛ от двухсторонних инфарктов затылочных долей [50].

Дизэквилибриум-синдром связан с резким снижением уровня мочевины в плазме на фоне гемодиализа с перераспределением жидкости и возникновением отека мозга с угнетением сознания и судорогами [51]. Среди предрасполагающих факторов B. Bhandari, S. Komanduri (2021) выделяют следующие: высокий уровень азота мочевины – выше 60 ммоль/л, неврологические заболевания в анамнезе, гипонатриемия, гемолитико-уремический синдром, сепсис [51].

Уремическая энцефалопатия характеризуется снижением уровня сознания, двигательными нарушениями, атаксией и судорогами. Двигательные нарушения при уремии, представленные тремором, астериксисом и миоклонусом, можно спутать с

ОССП [52]. По данным Американского фонда эпилепсии, ОССП возникают у трети пациентов с уремиической энцефалопатией [53]. Видео-ЭЭГ-мониторинг позволяет провести дифференциальный диагноз, так как в случае двигательных нарушений отсутствует эпилептиформная активность [43].

Диагностика

Диагностический алгоритм не стандартизован, в практике применяются следующие обследования: газовый состав крови, электролиты, нейровизуализация, электроэнцефалография [32].

Лечение и профилактика

Лечение ОССН у реципиентов почки зависит от причины приступа. Коррекция электролитных нарушений, стабилизация уровня АД, диализ, а также применение бензодиазепинов быстро купируют приступы. Стабилизация гипертензии полностью купирует вазогенный отек головного мозга при гипертензионной СЗОЛ. D. Haughey, S.S. Narsipur (2014) предлагают использовать в этом случае сульфат магния [49], а S.S. Medeni et al. (2018) успешно использовали блокаторы кальциевых каналов у пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и гипертензионным СЗОЛ. В случае дизэквилибриум-синдрома C.J. Doorenbos (2001) предлагает использовать 5 мл 23% физиологического раствора или 12,5 мл внутривенного маннитола для повышения осмолярности плазмы и снижения дальнейшего осмотического сдвига, но это мнение основано на ограниченных данных [54]. K. Mistry (2019) рекомендует увеличение времени диализа, снижение мочевины на 40% в течение 2 часов при начале диализа [55].

D.R. Chabolla et al. в 2006 году разработали протокол оказания первой помощи при ОССП у реципиентов почки, в 2020 году протокол был несколько пересмотрен H. Sawhney (2020) [43]. Он представлен в табл. 2.

Среди противосудорожной терапии препаратом выбора у реципиентов почки является вальпроевая кислота. Нужно отметить, что препарат является ингибитором печеночных ферментов и может изменять концентрацию иммуносупрессоров [43].

Вальпроевая кислота имеет ряд преимуществ по сравнению с другими противосудорожными препаратами в отношении реципиентов почки: в ее метаболизме не участвуют почки, не нужна коррекция дозы в зависимости от СКФ, дополнительная доза необходима только после высокопоточного гемодиализа, эффективна почти при всех видах судорожных приступов, может вводиться внутривенно, может применяться у детей.

Леветирацетам может быть использован при ОССП у реципиентов почки в связи с быстрым про-

тивосудорожным эффектом при внутривенном введении. Однако этот препарат требует коррекции дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и на фоне гемодиализа. Подбор дозы противосудорожных препаратов в зависимости от СКФ приведен в табл. 3.

Факторы риска ОССП у реципиентов почки

В связи с тем что ОССП являются одним из грозных осложнений раннего послеоперационного периода трансплантации почки, поиск предикторов их развития представляет несомненный интерес. Предполагается, что одним из кандидатов на роль предиктора могут оказаться данные дооперационной электроэнцефалограммы. Изменения на ЭЭГ при уремии выявлялись в 70% случаев и были представлены бифронтальной медленно-волновой активностью и 2-сторонней спайк-волновой активностью 3–6 Гц [56], что расценивается в рамках существующей энцефалопатии. Представленность медленных ритмов и специфические ЭЭГ-паттерны коррелируют со стадией ХБП и могут являться инструментом распознавания субклинической уремической энцефалопатии [57]. Считается, что изменения на ЭЭГ связаны с высокими уровнями мочевины и хлоридов, низким уровнем кальция [58]. Однако результаты ЭЭГ в исследованиях не были надежным

предиктором возникновения судорог после трансплантации почки, но коррелировали с нарушениями развития [58]. Тогда как послеоперационная ЭЭГ может быть полезной в диагностике и определять лечебные стратегии в случаях определения причины комы: бессудорожного эпилептического статуса или энцефалопатии, а также при проведении дифференциального диагноза эпилептических и неэпилептических приступов [32]. По данным одноцентрового исследования D.H. Lorie (2008), ОССП до трансплантации почки не предсказывали рецидив приступа после трансплантации [58].

Поскольку эпилептические приступы могут провоцироваться колебаниями в крови натрия, кальция, магния и глюкозы, вне зависимости от основного заболевания, данные показатели вполне могут рассматриваться в качестве предикторов. Соответственно, рутинный контроль уровня электролитов крови в случае дисметаболических судорог, по данным R. Nardone et al. (2016), имеет решающее значение для контроля приступов и предотвращает необратимое повреждение головного мозга у пациентов [59].

Таким образом, причины острых симптоматических судорожных приступов, развивающихся у детей после ортотопической трансплантации печени, почки, весьма разнообразны. Подходы к коррекции ОССП и оценка их прогностической значимости в значительной степени зависят от патогенетиче-

Таблица 2

Практический подход к оказанию помощи при билатеральном тонико-клоническом приступе у реципиента почки [39, 43]

Practical approach to the management of bilateral tonic-clonic seizure in a kidney recipient [39, 43]

Острое начало генерализованного тонико-клонического приступа	
Оценка проходимости дыхательных путей, ЧД, ЧСС	
Бензодиазепины	
Приступ остановлен	Продолжающийся приступ или рецидивирующие приступы без восстановления сознания – следовать протоколу эпилептического статуса
Устранить или исправить выявленные провокационные факторы	
Неврологический осмотр, ЭЭГ, МРТ головного мозга	
Если обследование не выявило патологии – наблюдение без противоэпилептической терапии	
Если обследование выявило патологию (ЭЭГ-эпилептическая активность или МР-структурное поражение) или произошел спонтанный рецидив приступа при наблюдении без противоэпилептической терапии – старт противосудорожной терапии	

Таблица 3

Доза противосудорожных препаратов в зависимости от СКФ [43]

Anticonvulsant doses depending on GFR [43]

СКФ (мл/мин)	60–90	30–60	15–30	<15	Гемодиализ
Левитирацетам	500–1000 мг 2 р/сут	250–750 мг 2 р/сут	250–500 мг 2 р/сут	500–1000 мг 1 р/сут	Дополнительная доза 250–500 мг после диализа
Вальпроевая кислота	Без коррекции	Без коррекции	Без коррекции	Без коррекции	Коррекция требуется при высокопоточном диализе

ских механизмов. Большая часть случаев данного осложнения раннего послеоперационного периода может быть отнесена к потенциально управляемым состояниям. Вместе с тем, как удалось выяснить из проанализированной литературы, стандартизованная диагностическая тактика при ОССП в настоящее время отсутствует. Соответственно, разработка таковой представляется очень актуальной, поскольку может способствовать сокращению времени для установления диагноза и принятия решений о лечебных вмешательствах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульников ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульникова ИЕ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 54–62. Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 54–62. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-54-62>.
2. Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Müllhaupt B, Clavien P-A. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148 (2): 307–323. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.045.
3. Kumar SS, Mashour GA, Picton P. Neurologic Considerations and Complications Related to Liver Transplantation. *Anesthesiology*. 2018; 128 (5): 1008–1014. doi: 10.1097/ALN.0000000000002148.
4. Derle E, Kibaroglu S, Öcal R et al. Seizure as a neurologic complication after liver transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2015; 13 Suppl 1: 323–326. doi: 10.6002/ect.mesot2014.p176.
5. Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol*. 1994; 36 (5): 688–703. doi: 10.1002/ana.410360503.
6. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation*. 1994; 58 (4): 447–450. doi: 10.1097/00007890-199408270-00010.
7. Lee B, Min NH, Ham SY, Na S, Kim J. Non-Convulsive Status Epilepticus following Liver Transplantation. *Korean J Crit Care Med*. 2016; 31 (1): 49–53. doi: 10.4266/kjccm.2016.31.1.49.
8. Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
10. Ameres M, Melter M, Zant R, Schilling S, Geis T. Liver transplantation during infancy: No increased rate of neurological complications. *Pediatr Transplant*. 2018; 22 (8): e13304. doi: 10.1111/petr.13304.
11. Gungor S, Kilic B, Arslan M, Selimoglu MA, Karabiber H, Yilmaz S. Early and late neurological complications of liver transplantation in pediatric patients. *Pediatr Transplant*. 2017; 21 (3). doi: 10.1111/petr.12872.
12. Lee JJ, Lim S, Lee YS et al. Myoclonic movement after general anesthesia: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (12): e0141. doi: 10.1097/MD.00000000000010141.
13. Нарталяков МА, Салимгараев ИЗ, Пантелеев ВС и др. Рефидинг-синдром у пациентов хирургического профиля. Анализ клинических случаев. *Креативная хирургия и онкология*. 2019; (2). Accessed April 7, 2021. Nartailakov MA, Salimgaraev IZ, Panteleev VS et al. Refeeding Syndrome in Surgical Patients. A Clinical Case Analysis. *Creative surgery and oncology*. 2019; 9 (2): 118–124. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-118-124>.
14. Toxins and Drugs Reported to Induce Seizures. Epilepsy Foundation. Accessed April 15, 2021. <https://www.epilepsy.com/learn/professionals/resource-library/tables/toxins-and-drugs-reported-induce-seizures>.
15. Cruz RJ, DiMartini A, Akhavanheidari M et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012; 12 (8): 2228–2236. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04048.x.
16. Fernandez D, El-Azzabi T, Jain V et al. Neurologic Problems After Pediatric Liver Transplantation and Combined Liver and Bowel Transplantations: A Single Tertiary Centre Experience. *Transplantation*. 2010; 90: 319–324. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e5b7fc.
17. Lunardi N, Saraceni E, Boccagni P et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the Intensive Care Unit after liver transplant: a comparison of our experience with the existing literature. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78 (7): 847–850.
18. Dohgu S, Yamauchi A, Nakagawa S et al. Nitric oxide mediates cyclosporine-induced impairment of the blood-brain barrier in cocultures of mouse brain endothelial cells and rat astrocytes. *Eur J Pharmacol*. 2004; 505 (1–3): 51–59. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.10.027.
19. Chen H, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81 (3): 412–419. doi: 10.1111/bcp.12720.
20. Рудакова ИГ, Белова ЮА, Кель НВ, Алакова МВ. Судороги, обусловленные водно-электролитным дисбалансом, и эпилепсия. Проблемы диагностики и терапии. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2014; (S1): 45–47. Rudakova IG, Belova IA, Kel NV, Alakova MV. Sudorogi obuslovlennyye vodno-elektrolitnym disbalansom i epilepsia. Problemy diagnostiki i terapii. *Nevrologiya. Neiropsihiatriya. Psihosomatika*. 2014; (S1): 45–47. [In Russ, English abstract]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-45-47.

21. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant*. 1998; 12 (3): 263–269.
22. Cascales Campos P, Ramirez P, Gonzalez R et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (6): 2237–2238. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.06.052.
23. Kim B-S, Lee S-G, Hwang S et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007; 21 (4): 544–547. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00687.x.
24. Gaynor JJ, Moon JJ, Kato T et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 877 adults who received primary orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2007; 84 (2): 155–165. doi: 10.1097/01.tp.0000269090.90068.0f.
25. Abdel Massih RC, Razonable RR. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (21): 2561–2569. doi: 10.3748/wjg.15.2561.
26. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (4): 425–437. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70040-5.
27. Ozdemir F, Ince V, Baskiran A et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Three Consecutive Liver Transplantations. *Int J Organ Transplant Med*. 2015; 6 (3): 126–130.
28. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019; 6 (6). doi: 10.1212/NXI.0000000000000618.
29. Zivković S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007; 17 (2): 110–123. doi: 10.1111/j.1552-6569.2007.00097.x.
30. Белобородова НВ, Острова ИВ. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 121–139. Beloborodova NB, Ostrova IV. Sepsis-Associated Encephalopathy (Review). *General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 121–139. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-121-139.
31. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2013; 3 (1): 15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.
32. Shepard PW, St. Louis EK. Seizure Treatment in Transplant Patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14 (4): 332–347. doi: 10.1007/s11940-012-0180-y.
33. Ismail D, Green J, Bannerman B et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Adult Multi-Visceral Transplant patients – Cambridge University Hospital experience. *Transplantation*. 2017; 101 (6S2): S137. doi: 10.1097/01.tp.0000521492.43465.8a.
34. Дзядзько АМ, Катин МЛ, Руммо ОО и др. Центральный понтинный миелолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 15 (1): 89–95. Dzyadzhko AM, Katin ML, Rummo OO et al. Central pontine myelinolysis after orthotopic liver transplantation (two case reports). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (1): 89–95. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-89-95>.
35. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology*. 2005; 64 (6): 1084–1085. doi: 10.1212/01.WNL.0000154598.03596.40.
36. Государственный реестр цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты. Accessed April 22, 2021. <http://farmcom.info/site/reestr?TnnName=%EA%E5%EF%EF%F0%E0>.
37. Государственный реестр лекарственных средств. Accessed April 22, 2021. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=33129c9c-850c-4b0d-b9bf-fae2cfd5a55c&t=.
38. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH, Steers JL. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. *Neurology*. 1996; 47 (6): 1523–1525. doi: 10.1212/wnl.47.6.1523.
39. Chabolla DR, Wszolek ZK. Pharmacologic management of seizures in organ transplant. *Neurology*. 2006; 67 (12 Suppl 4): S34–38. doi: 10.1212/wnl.67.12_suppl_4.s34.
40. Epilepsy Foundation. Accessed February 1, 2021. <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and/professional-health-care-providers/co-existing-disorders-69>.
41. Balderramo D, Prieto J, Cárdenas A, Navasa M. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2011; 24 (8): 812–819. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01280.x.
42. Wu S-Y, Chen T-W, Feng A-C, Fan H-L, Hsieh C-B, Chung K-P. Comprehensive risk assessment for early neurologic complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (24): 5548–5557. doi: 10.3748/wjg.v22.i24.5548.
43. Sawhney H, Gill SS. Renal transplant recipient seizure practical management. *World J Nephrol*. 2020; 9 (1): 1–8. doi: 10.5527/wjn.v9.i1.1.
44. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med*. 2018; 5. doi: 10.3389/fmed.2018.00261.
45. Meena P, Bhargava V, Rana D, Bhalla A, Gupta A. An Approach to Neurological Disorders in a Kidney Transplant Recipient. *Kidney 360*. 2020; 1 (8): 837–844. doi: 10.34067/KID.0002052020.
46. Barras P, Siclari F, Hügli O, Rossetti AO, Lamy O, Novy J. A potential role of hypophosphatemia for diagnosing convulsive seizures: A case-control study. *Epilepsia*. 2019; 60 (8): 1580–1585. doi: 10.1111/epi.16090.
47. Giussani A, Ardissino G, Belingheri M et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after kidney transplantation in pediatric recipients: Two cases. *Pediatr Transplant*. 2016; 20 (1): 68–71. doi: 10.1111/petr.12640.

48. Medeni SS, Namdaroglu S, Cetintepe T et al. An adult case of atypical hemolytic uremic syndrome presented with posterior reversible encephalopathy syndrome: Successful response to late-onset eculizumab treatment. *Hematol Rep.* 2018; 10 (3). doi: 10.4081/hr.2018.7553.
49. Haughey D, Narsipur SS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Renal Transplant: A Simple Solution for a Complicated Patient. *Case Rep Nephrol Dial.* 2014; 5 (1): 20–25. doi: 10.1159/000366554.
50. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001; 77 (903): 24–28. doi: 10.1136/pmj.77.903.24.
51. Bhandari B, Komanduri S. Dialysis Disequilibrium Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2021. Accessed April 16, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559018/>.
52. Uremic Encephalopathy: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Published online April 3, 2021. Accessed April 22, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/239191-overview>.
53. Uremic Encephalopathy. Epilepsy Foundation. Accessed April 22, 2021. <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and/professional-health-care-providers/co-existing-disorders/renal-disorders/uremic-encephalopathy>.
54. Doorenbos CJ, Bosma RJ, Lamberts PJ. Use of urea containing dialysate to avoid disequilibrium syndrome, enabling intensive dialysis treatment of a diabetic patient with renal failure and severe metformin induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc.* 2001; 16 (6): 1303–1304. doi: 10.1093/ndt/16.6.1303.
55. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2019; 12: 69–77. doi: 10.2147/IJNRD.S165925.
56. Hughes JR. Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980; 48 (5): 583–594. doi: 10.1016/0013-4694(80)90293-x.
57. Gadewar P, Acharya S, Khairkar P, Shukla S, Mahajan SN. Dynamics of electroencephalogram (EEG) in different stages of chronic kidney disease. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2015; 9 (3): OC25–27. doi: 10.7860/JCDR/2015/11257.5705.
58. Hamiwka LD, Midgley JP, Hamiwka LA. Seizures in children after kidney transplantation: has the risk changed and can we predict who is at greatest risk? *Pediatr Transplant.* 2008; 12 (5): 527–530. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00813.x.
59. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2016; 12 (1): 21–33. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.21.

Статья поступила в редакцию 22.04.2021 г.
The article was submitted to the journal on 22.04.2021

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-167-176

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Л.Б. Круглый¹, Н.Н. Колоскова¹, А.В. Никулин¹, И.В. Пашков¹, В.Н. Попцов¹,
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

По мере улучшения выживаемости реципиентов сердца существенное значение для их прогноза приобретает более частое развитие злокачественных новообразований в позднем послеоперационном периоде. Иммуносупрессивная терапия – одно из ключевых условий, необходимых для успешной трансплантации, однако длительное использование иммунодепрессантов повышает частоту заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией. Риск их развития после трансплантации органов увеличивается в 2–4 раза по сравнению с популяцией в целом. Для пациентов, перенесших трансплантацию с 2000 г., риск развития злокачественных новообразований через 1–5 лет после операции оценивается в 10–12%. Своевременное комплексное обследование пациентов, разработка новых схем иммуносупрессии, лечение инфекций, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований, отказ от вредных привычек позволят снизить риски возникновения злокачественных новообразований и помогут диагностировать эти серьезные осложнения на ранних стадиях, что, в свою очередь, увеличит продолжительность жизни реципиентов солидных органов, в частности сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, иммуносупрессивная терапия, злокачественные новообразования.

CLINICAL FEATURES OF MALIGNANT TUMORS AGAINST THE BACKGROUND OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

L.B. Krougly¹, N.N. Koloskova¹, A.V. Nikulin¹, I.V. Pashkov¹, V.N. Poptsov¹,
A.O. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

As the survival rate of cardiac recipients improves, higher incidence of malignancy in the late postoperative period becomes essential for their prognosis. Immunosuppressive therapy is one of the key prerequisites for successful transplantation. However, long-term use of immunosuppressive agents increases the incidence of malignant tumors compared to the general population. The risk of their development after organ transplantation increases by 2–4 times compared to the general population. For patients who have undergone transplantation since 2000, the risk of developing malignant neoplasms 1–5 years after surgery is estimated at 10–12%. Timely comprehensive examination of patients, development of new immunosuppression schemes, treatment of those predisposing to the development of malignant neoplasms and giving up harmful habits will reduce the risk of malignant tumors

Для корреспонденции: Круглый Лев Борисович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (925) 022-00-44. E-mail: krouglylev@mail.ru

Corresponding author: Lev Krougly. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (925) 022-00-44. E-mail: krouglylev@mail.ru

and help diagnose these serious complications at an early stage, which, in turn, will increase the life expectancy of solid organ (particularly the heart) recipients.

Keywords: heart transplantation, immunosuppressive therapy, malignant tumors.

ВВЕДЕНИЕ

Операция трансплантации сердца (ТС) в настоящее время является единственным эффективным хирургическим методом лечения рефрактерной сердечной недостаточности. При условии соблюдения критериев отбора пациентов ТС позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить толерантность к физической нагрузке и качество жизни и зачастую позволяет пациентам вернуться к трудовой деятельности. Помимо дефицита донорских органов основные проблемы трансплантологии связаны с недостаточной эффективностью и безопасностью иммуносупрессивной терапии в долгосрочной перспективе, и как следствие – развитием у части пациентов клеточного и/или антителоопосредованного отторжения трансплантата, инфекционных заболеваний, артериальной гипертензии, почечной недостаточности, злокачественных новообразований, васкулопатии коронарных артерий [1].

В России, как и во всем мире, наиболее значимыми побочными действиями иммуносупрессивной терапии, являются злокачественные новообразования, инфекционные осложнения, нефропатия, сахарный диабет [2].

Согласно отчету Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) о ТС у взрослых, основанному на данных 394 центров по наблюдению за 104 000 пациентов во всем мире, средняя выживаемость после ТС составляла 8,5 года у реципиентов, оперированных в период 1982–1992 гг. и 10,9 года у реципиентов, оперированных с 1993-го по 2003 гг. В отчете, однако, делается вывод, что улучшение ситуации обусловлено в основном снижением смертности в первый год после ТС и что смертность в более поздние сроки существенно не снизилась [3]. В 2018 году были опубликованы данные, согласно которым у 16% пациентов, проживших 5 лет после ТС, и у 28% пациентов, проживших 10 лет после ТС, был диагностирован как минимум один случай злокачественного новообразования той или иной локализации. Более того, в настоящее время злокачественные новообразования являются ведущей причиной смерти у пациентов, перенесших ТС более пяти лет назад [4], что подтверждает важность исследований по этой теме. По мере улучшения краткосрочных и среднесрочных результатов поздние осложнения ТС, такие как васкулопатия коронарных артерий и злокачественные новообразования, приобретают все большее

значение. Риск развития злокачественных новообразований после трансплантации органов увеличивается в 2–4 раза по сравнению с населением в целом, причем у реципиентов сердца и/или легких он выше, чем у реципиентов печени и/или почки [5–7]. Для пациентов, перенесших трансплантацию с 2000 г., риск развития злокачественных новообразований через 1–5 лет после ТС оценивается в 10–12% [8]. Несмотря на актуальность проблемы, было проведено относительно мало исследований по онкологической заболеваемости после трансплантации сердца. Частота возникновения злокачественных новообразований после трансплантации сердца в предыдущих исследованиях варьировала широко, в пределах от 3 до 30%. Такой большой разброс результатов в основном связан с разной продолжительностью наблюдения в разных исследованиях и недостаточной выявляемостью у пациентов рака кожи – наиболее частого посттрансплантационного злокачественного новообразования – во многих крупных исследованиях [9].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

По данным регистра Университетской клиники Левена (Бельгия), включившего 563 пациента, которым на протяжении 25 лет (1987–2013 гг.) была выполнена первичная трансплантация сердца, злокачественные новообразования различных локализаций имели место у 181 пациента (263 диагностированных случая различных опухолей), что составляло 4511 случая на 100 000 пациенто-лет. Средний возраст пациентов составлял 63 ± 11 лет, время после ТС $7,7 \pm 5$ лет. Скрининг на посттрансплантационные злокачественные новообразования был неотъемлемой частью последующего наблюдения и включал клиническое обследование при каждом посещении, ежегодную рентгенографию грудной клетки, дерматологическое обследование и гинекологическое исследование или тестирование на простатоспецифический антиген. Маммография и колоноскопия выполнялись в соответствии с действующими международными рекомендациями [8]. Кумулятивная заболеваемость онкологическими заболеваниями через 1, 5, 10 и 20 лет после трансплантации составила 2% (95% доверительный интервал [ДИ], 0–4%), 14% (95% ДИ, 10–18%), 29% (95% ДИ, 25–33%) и 60% (95% ДИ, 52–68%) соответственно. Наиболее распространенным типом рака был плоскоклеточный рак кожи (58 пациентов, 22% всех раковых заболеваний),

за которым следовал базальноклеточный рак кожи (51 пациент, 19%). Многие пациенты с раком кожи имели первично-множественные опухоли: 180 случаев плоскоклеточной карциномы у 58 пациентов и 111 случаев базально-клеточной карциномы у 51 пациента. У 41 пациента (16%) был выявлен рак легких, у 30 (11%) – лимфома, у 25 (10%) – рак простаты. Факторами повышенного риска развития посттрансплантационного злокачественного новообразования в одномерном анализе пропорциональных рисков Кокса были: проведение ТС ранее 2000 г. (отношение рисков [ОР] 1,4; $p < 0,047$), возраст на момент трансплантации сердца более 50 лет (ОР 3,3; $p < 0,001$), мужской пол (ОР 2,1; $p < 0,001$), курение в анамнезе (ОР 1,5; $p < 0,010$), иммуносупрессивная терапия азатиоприном (по сравнению с микофенолата мофетилем, ОР 1,4; $p < 0,044$) или циклоспорином (в сравнении с такролимусом, ОР 1,7; $p < 0,05$), ишемическая этиология кардиомиопатии, послужившей причиной для ТС (ОР 1,4; $p < 0,024$).

Возраст реципиента на момент трансплантации был наиболее важным фактором риска, что соответствует данным многих регистров. Риск развития злокачественных новообразований коррелируют как с возрастом пациентов после трансплантации [10], так и с возрастом населения в целом [11]. Возможным объяснением этого является старение иммунной системы, подрывающее способность защищаться, в том числе от опухолевых клеток. Старение иммунной системы начинается в раннем детстве с инволюции тимуса, что приводит к снижению выработки нативных Т-лимфоцитов, и продолжается на протяжении всей жизни с постепенным функциональным нарушением Т-лимфоцитов. У пациентов более старшего возраста, перенесших ТС, старение иммунной системы усугубляется иммуносупрессивной терапией, что увеличивает риски развития злокачественных новообразований [12].

Другим важным фактором риска был мужской пол реципиента. Это связано отчасти с более частым развитием у мужчин опухолей простаты по сравнению с опухолями груди и раком шейки матки у женщин, однако закономерность наблюдалась и после исключения из анализа этих трех заболеваний, что согласуется с другими исследованиями [13–15]. Интересно, что такие же различия в предрасположенности к новообразованиям наблюдаются и в общей популяции [16]. Этот феномен, возможно, вызван гормональным [17] и специфическим для половых хромосом воздействием на иммунную регуляцию [18], хотя точные механизмы этого явления еще предстоит выяснить. Хотя внедрение более безопасных схем иммуносупрессивной терапии и снижение риска развития онкологических заболеваний у пациентов,

оперированных после 2000 г., обнадеживает, риск развития злокачественных новообразований этой локализации остается высоким.

Злокачественные новообразования после ТС не только встречаются чаще, чем в популяции, но и обычно имеют худший прогноз. Средняя выживаемость при онкологических заболеваниях различных локализаций у пациентов с трансплантированным сердцем составляет 2,9 года после постановки диагноза, что значительно меньше, чем выживаемость пациентов с аналогичными заболеваниями в общей популяции [12, 19]. Частота развития опухолей в этой группе пациентов и высокая смертность от них требуют постоянного внимания в течение всего периода наблюдения за пациентами. Поскольку иммуносупрессивная терапия, вероятно, является наиболее важным изменяемым фактором риска развития онкологических заболеваний после ТС, индивидуализация иммуносупрессии может помочь снизить риск возникновения осложнений, и как следствие, увеличить выживаемость и продолжительность жизни в этой категории пациентов [8].

В исследовании Университетской клиники Хельсинки (Финляндия) проанализированы данные 479 взрослых реципиентов, которым в 1985–2014 гг. была выполнена операция ТС, общее наблюдение составило 4491,6 человеко-лет, средняя продолжительность наблюдения – 7,8 года. Из всех пациентов 415 (86,6%) были живы через 30 дней и 386 (80,6%) – через год после ТС. По окончании наблюдения были живы 234 (48,9%) пациента. Средний возраст на момент операции составлял 52 года, 79,5% пациентов были мужчинами. Всего за время наблюдения было зарегистрировано 267 случаев онкологических заболеваний у 143 пациентов, совокупная заболеваемость через 1, 5, 10 и 20 лет составила 0,3; 8,7; 22,3 и 52,4% соответственно; 96,3% всех случаев злокачественных новообразований выявлены у мужчин. Среднее время от ТС до развития онкологического заболевания составляло 8,9 года. Среди всех пациентов у 21 до ТС в анамнезе уже были злокачественные новообразования различных локализаций, из них у 11 (52,0%) в послеоперационном периоде заболевание было диагностировано *de novo*. Рецидивов ранее перенесенного злокачественного новообразования не было [20].

Злокачественные новообразования были классифицированы как причина смерти у 52 пациентов, что составляет 21,2% от всех смертей в когорте во время последующего наблюдения. В течение первого года после ТС произошло только два случая смерти от злокачественных новообразований, а в первые пять лет после ТС – девять. Отношение рисков онкологических заболеваний для всей когорты пациентов после ТС составило 3,1 (95% ДИ 2,4–4,1), медленно

увеличиваясь с течением времени после ТС: 2,3 (95% ДИ 0,8–4,9) в первые пять лет после ТС; 3,0 (95% ДИ 1,6–4,1) через 5–10 лет; 3,3 (95% ДИ 2,2–4,8) через 10–20 лет; 4,6 (95% ДИ 2,0–8,8) через 20 лет после ТС. ОР заболеть злокачественным новообразованием было выше для мужчин (3,3; 95% ДИ 2,5–4,3), чем для женщин (1,8; 95% ДИ 0,5–4,7), и было самым высоким у молодых пациентов: 8,0 (95% ДИ 2,5–18,6) в возрасте <40 лет при ТС; 5,8 (95% ДИ 3,3–9,3) у пациентов 40–49 лет; 2,0 (95% ДИ 1,3–3,2) у пациентов 50–59 лет; 3,2 (95% ДИ 1,8–5,2) у пациентов старше 60 лет на момент выявления злокачественного новообразования. Исследование показало, что заболеваемость злокачественными новообразованиями различной локализации у финских реципиентов сердечного трансплантата в шесть раз выше, а смертность – в 3 раза выше, чем в финской популяции в целом, что согласуется с данными других исследований [21, 22]. Базальноклеточная карцинома была на первом месте по распространенности в описанной когорте – более половины всех выявленных злокачественных новообразований. Частыми были и другие онкологические заболевания, которые в целом распространены среди населения Финляндии: рак простаты, рак легких и рак почки. Тем не менее заболеваемость по сравнению с популяцией была значительно выше для всех из них, за исключением рака простаты. Было отмечено много случаев неходжкинской лимфомы ($n = 36$, ОР 25,7), а также рак губы и языка (ОР 47,4 и 26,3 соответственно).

Результаты исследования свидетельствуют о высокой заболеваемости злокачественными новообразованиями различной локализации у реципиентов сердца и/или легких, самым частым из которых являлся плоскоклеточный рак кожи [5, 23, 24]. Поскольку развитие рака ротовой полости связано с заражением вирусами папилломы человека (ВПЧ) [25], хроническое вирусоносительство на фоне иммуносупрессивной терапии признано одной из причин, предрасполагающих к развитию этих видов рака у реципиентов сердца [26]. Было высказано предположение, что инфицирование ВПЧ является предрасполагающим фактором развития плоскоклеточного рака кожи у реципиентов сердечного трансплантата [27].

Считается, что использование поликлональных антител к лимфоцитам человека с целью иммуносупрессии увеличивает риск развития лимфом и рака кожи. В последние годы одновременно со снижением частоты использования поликлональных антител сообщалось о снижении заболеваемости лимфомами после трансплантации сердца и легких [28]. Плоскоклеточный рак кожи являлся наиболее часто встречающимся видом рака и протекал более агрессивно,

что подчеркивает важность регулярного осмотра кожи, особенно потому, что заболевание, как правило, протекало тяжелее у реципиентов солидных органов, чем у других пациентов [26]. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния схем иммуносупрессивной терапии на частоту возникновения злокачественных новообразований различных локализаций, а также выявление других возможных факторов риска их возникновения у реципиентов сердца.

Повышенный риск развития злокачественных новообразований у реципиентов сердечного трансплантата требует регулярного обследования и самообследования. В настоящее время в Российской Федерации рекомендуется, в частности, исследование крови на содержание вируса Эпштейна–Барр (методом полимеразной цепной реакции), определение уровня простатаспецифического антигена, выполнение маммографии, рентгенографии органов грудной клетки [2].

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТС

Иммуносупрессивная терапия – одно из ключевых условий для успешной трансплантации [29]. Однако, по данным многих исследований, длительное использование иммунодепрессантов после трансплантации повышает частоту заболеваемости злокачественными новообразованиями по сравнению с общей популяцией [12, 30].

Иммуносупрессивную терапию после ТС можно разделить на индукционную и поддерживающую. Индукционная иммуносупрессивная терапия назначается на определенный срок после операции, а поддерживающая – пожизненно. Индукционные иммунодепрессанты, которые используются при ТС, включают антиtimoцитарный глобулин (АТГ) кролика, лошадиный АТГ, антагонисты рецепторов IL-2 (базиликсимаб). Согласно регистру ISHLT, индукционные иммунодепрессанты применялись у 52% всех пациентов, перенесших ТС в 2002 г., и 47% всех пациентов, перенесших ТС в 2012 г. В последние годы предпочтительным типом индукционной терапии были АТГ или антагонисты рецепторов IL-2, которые вводились в 27 и 21% случаев в 2002 г. и в 19 и 28% в 2012 г. [30]. Тот факт, что только около половины всех реципиентов сердечного трансплантата во всем мире получают ту или иную форму индукционной терапии, отражает разногласия относительно области ее применения. Преимуществами являются более раннее снижение доз глюкокортикостероидов (ГКС) и отсроченное начало приема ингибиторов кальциневрина (ИКН) без более высокого риска отторже-

ния, как показано в рандомизированных [31], ретроспективных [32] и проспективных исследованиях [33]. Это позволяет избежать побочных эффектов ГКС и нефротоксического действия ИКН. Однако пока недостаточно крупных рандомизированных исследований для выводов о безопасности и эффективности иммуносупрессивных препаратов, используемых для индукционной терапии. Их долгосрочные побочные эффекты еще не полностью изучены, и есть опасения, что они могут повлечь за собой повышение риска развития инфекций и злокачественных новообразований [34]. Чтобы устранить неопределенность в отношении потенциальных преимуществ и вреда индукционной терапии при ТС, в 2013 г. был проведен Кокрановский обзор с метаанализом 22 рандомизированных исследований [35]. Изучались смертность и основные осложнения, такие как реакция острого и хронического отторжения сердечного трансплантата, развитие инфекций, злокачественных новообразований различных локализаций и снижение функции почек. При сравнении схем лечения реакция острого отторжения трансплантата реже встречалась при применении индукционной терапии. К сожалению, большинство исследований, вошедших в обзор, длились недостаточно долго, чтобы оценить риски развития злокачественных новообразований после ТС, поэтому для формулирования окончательного вывода требуется проведение более длительных исследований на эту тему [36].

Поддерживающая иммуносупрессия после ТС обычно состоит из ГКС, ИКН (циклоsporин или такролимус) и микофенолата мофетила, азатиоприна или ингибитора m-TOR (эверолимуса или сиролимуса). ИКН ингибируют фермент кальциневрин в Т-лимфоцитах и тем самым предотвращают их пролиферацию и дифференцировку, а антиметаболиты азатиоприн и микофенолата мофетил, в свою очередь, ингибируют клеточный цикл Т- и В-лимфоцитов, тем самым оказывая более выраженный эффект как на Т-, так и на В-лимфоциты [37]. Согласно регистру ISHLT, частота использования ИКН и антиметаболитов у пациентов, проживших 1 год после ТС, с 2000 г. остается примерно на одном уровне (соответственно 98 и 88% в 2000 г., 94 и 89% в настоящее время). В то же время к 2012 г. циклоsporин назначался значительно реже, чем такролимус (13% против 81% у пациентов, проживших 1 год после ТС). Преимущества такролимуса перед циклоспоринем были показаны в метаанализе 10 рандомизированных исследований, в которых участвовали 952 пациента после ТС [35]. Такролимус реже вызывал артериальную гипертензию, гиперлипидемию, гирсутизм и гиперплазию десен, а в части исследований для него была характерна более низкая общая смертность после ТС. Однако

достоверных различий с точки зрения развития злокачественных новообразований и некоторых других осложнений между такролимусом и циклоспоринем не было. Аналогичным образом азатиоприн активно замещается микофенолата мофетилем (3% против 85% у пациентов, проживших 1 год после ТС). Эверолимус и сиролимус ингибируют m-TOR (мишень рапамицина у млекопитающих, mammalian target of rapamycin), за счет чего снижается пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов [36]. Согласно регистру ISHLT, доля реципиентов сердечного трансплантата, получающих ингибитор m-TOR через 1 год после трансплантации, увеличилась с 3% в 2000 году до 13% в 2012 году. Ингибиторы m-TOR в настоящее время изучаются для применения у пациентов с ХБП и васкулопатией трансплантата, однако их использование ограничено побочными эффектами, особенно плохим заживлением ран [38]. Эверолимус используется не только после ТС, но и при лечении некоторых злокачественных новообразований, таких как почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и HER2new-положительный рак молочной железы [39–41]. Применение сиролимуса у реципиентов почек снижало риск развития злокачественных новообразований [42, 43]. Однако риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получавших эверолимус после ТС, недостаточно изучен, хотя в экспериментальной работе 2016 г., при ретроспективном наблюдении за пациентами, перенесшими ТС, были получены многообещающие результаты. При наблюдении с 1 марта 1990 г. по 1 марта 2015 г. (средний период – 69,2 месяца) в Национальной больнице Тайваньского университета у 454 пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию, в том числе микофенолата мофетил ($n = 232$) или эверолимус ($n = 222$), злокачественные новообразования были диагностированы у 27, из них 23 (85%) получали микофенолата мофетил, 4 (15%) – эверолимус. Терапия эверолимусом была достоверно безопаснее (9,91% против 1,80%, $p < 0,001$). Наиболее частыми злокачественными новообразованиями были: лимфома ($n = 7$), рак кожи ($n = 5$) и рак простаты ($n = 3$). Двухлетняя общая выживаемость после выявления злокачественного новообразования достоверно не различалась и составляла 50% в группе эверолимуса и 47% в группе микофенолата мофетила ($p = 0,745$). Возможно, преимущества эверолимуса объясняются увеличением экспрессии Е-кадгерина, который способствует ингибированию циклин-зависимой киназы CDK p27 kip1, снижению экспрессии циклина D1 и остановке клеточного цикла опухолевой клетки в фазе G1, что позволяет предупредить рост опухоли и метастатическое прогрессирование [44].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, которое встречается у реципиентов трансплантата [45], составляя от 42 до 50% от общего числа опухолей, наблюдаемых после ТС [46]. Средний интервал между ТС и диагностикой опухоли кожи коррелирует с возрастом реципиента на момент трансплантации. В целом у пациентов старше 50 лет риск развития выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Существуют как внешние, так и внутренние факторы риска развития рака кожи. Ультрафиолетовое излучение, по-видимому, является главным из них [47], поскольку рак кожи развивается на участках, подверженных длительному и интенсивному воздействию солнца, и чаще наблюдается у пациентов, подвергающихся высокому воздействию солнца после трансплантации (>10 000 часов) [48, 49]. Частота заболеваемости раком кожи прямо коррелирует с концентрацией иммуносупрессивных препаратов, а также с наличием и частотой эпизодов отторжения в первый год после ТС [50], чаще встречаются у людей со светлой кожей (тип II по шкале Фитцпатрика), голубыми глазами, светлыми или рыжими волосами [47, 51, 52]. Вероятность развития рака кожи после ТС зависит от пола [47].

Гистологическая картина чаще всего соответствует плоскоклеточному или базально-клеточному раку [52], локализуется на голове и шее (70%), на туловище (9%), верхних конечностях (17%) или нижних конечностях (4%) [53]. У пациентов после ТС плоскоклеточный рак встречается в 65–250 раз чаще, чем в общей популяции, базально-клеточный рак – в 10 раз чаще, чем в общей популяции [51]. Соотношение плоскоклеточной и базально-клеточной карциномы в популяции составляет примерно 1 : 4, а пациентов после ТС, наоборот, 4 : 1 [48]. Плоскоклеточная карцинома протекает тяжелее у пациентов с трансплантированным сердцем, чем в общей популяции, кроме того, у пациентов, перенесших ТС, выше риск развития первично-множественного рака), риск метастазирования, перинеуральной и лимфатической инвазии и локальных рецидивов из-за инфекционных заболеваний, в особенности инфицирования ВПЧ [54, 55]. У пациентов с плоскоклеточным раком чаще встречается солнечный кератоз [52]. Другим распространенным видом рака кожи является меланома, которая возникает в основном у пациентов со светлой кожей, светлыми волосами и глазами и склонностью к веснушкам. У реципиентов сердца риск развития меланомы увеличивается в

1,633 раза, а прогноз заболевания неблагоприятный из-за развития отдаленных метастазов [52].

Заболеваемость саркомой Капоши намного выше у пациентов, перенесших ТС, также выше, чем в целом по популяции [48] с заболеваемостью от 0,41 до 1,2% [56]. В качестве причин увеличения заболеваемости упоминается инфицирование герпес-вирусом и влияние иммуносупрессивной терапии [49]. Около 60% случаев саркомы Капоши были невисцеральными (98% составляли опухоли кожи, 2% – ротовой полости или ротоглотки), а остальные 40% были висцеральными – чаще всего поражен желудочно-кишечный тракт, легкие и лимфатические узлы. Прогноз саркомы Капоши неблагоприятен, средняя выживаемость составляет 23,6 месяца после постановки диагноза. Смерть наступает либо непосредственно от прогрессирования болезни, либо в результате острого отторжения трансплантата [57].

Лимфопролиферативные заболевания являются вторыми по распространенности онкологическими заболеваниями у пациентов после ТС [56] и наиболее частым заболеванием у детей – реципиентов сердечного трансплантата [58]. Большинство случаев заболевания возникает в течение 1 года после ТС [44], заболеваемость у пациентов после ТС составляет от 1,5 до 11,4% [59], что выше, чем у реципиентов других органов, причем она не зависит от таких факторов, как возраст и пол, и не увеличивается со временем, в отличие от других видов онкологических заболеваний [60, 61]. Инфицирование вирусом Эпштейна–Барр играет важную роль в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний, поэтому частота их в течение 5 лет после ТС остается высокой [12, 62].

Лимфопролиферативные заболевания после трансплантации солидных органов являются потенциально злокачественными осложнениями, поражающими около 1% реципиентов [63]. В отличие от общей популяции развитие лимфопролиферативных заболеваний у пациентов после ТС затрагивает не только лимфатические узлы, но и печень, легкие, центральную нервную систему, кишечник, почки и селезенку. Органы желудочно-кишечного тракта и дыхательные пути являются наиболее частыми органами-мишенями у детей – реципиентов сердечного трансплантата [64]. Хотя для достижения ремиссии у некоторых пациентов достаточно снижения доз иммуносупрессантов, большинству требуется назначение ритуксимаба и/или химиотерапия. У пациентов с рецидивом лимфомы прогноз неблагоприятен, и им необходимо лечение новыми препаратами, такими как моноклональные антитела-ингибиторы PD-1 рецепторов ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб [65].

Солидные опухоли относительно редки по сравнению с опухолями кожи и лимфомами, но и прогноз при этих заболеваниях существенно хуже, чем при опухолях кожи и лимфомах. Наиболее распространенным видом рака солидных органов после ТС является рак легких. Важнейшим фактором риска его развития наряду с иммуносупрессивной терапией является и пожилой возраст [66]. Немелкоклеточный рак легких – наиболее распространенный тип опухоли легких, наблюдаемый после трансплантации сердца, но имеются также сообщения о развитии мезотелиомы и карциноидных опухолях [55, 56, 67]. Средний интервал от ТС до диагностики злокачественного новообразования легких, по данным Goldstein et al. [56], составляет 35,7 месяца. Прогноз для пациентов с раком легких зависит от стадии и на поздних стадиях развития заболевания неблагоприятен. Основными причинами столь высокой смертности являются выявление на поздних стадиях, метастазирование и быстрый рост опухоли [68].

Что касается злокачественных новообразований других солидных органов, частота развития рака предстательной железы и мочевого пузыря, по данным одноцентрового исследования из США, составляет 0,79% [56]. Показано, что злокачественные новообразования мочевого пузыря у пациентов с сердечным трансплантатом являются одними из самых агрессивных, частота его выше, чем в общей популяции, а важными факторами риска являются продолжение курения после трансплантации, высокий уровень тестостерона в крови и сексуальной активности. Аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака простаты [65]. Средний интервал между трансплантацией и диагностикой опухоли составляет 36,5 месяца, а средняя выживаемость после диагностирования и лечения – 27 месяцев. Основной причиной смерти при раке простаты является метастазирование в отдаленные органы и ткани [55].

Опухоли слюнных желез обычно поздно выявляются, протекают крайне агрессивно и рано метастазируют [56, 65]. Другим частым типом рака желудка и кишечника у пациентов после ТС является аденокарцинома. Опухоли этого типа также склонны к быстрому метастазированию [55].

Почечно-клеточный рак, аденокарциномы грудных желез и поджелудочной железы, рак печени, рак шейки матки, холангиокарцинома желчевыводящих путей – более редкие типы злокачественных новообразований, наблюдаемых после ТС [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У реципиентов сердца риск развития злокачественных новообразований различных локализаций

значительно увеличивается в сравнении с общей популяцией, что связано с необходимостью приема иммуносупрессивных препаратов, курением, возрастом пациентов. Своевременное комплексное обследование пациентов, разработка новых схем иммуносупрессии, лечение инфекций, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований, отказ от вредных привычек будут способствовать снижению риска возникновения злокачественных новообразований, диагностированию осложнений на ранних стадиях и тем самым – увеличению продолжительности жизни реципиентов.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors A, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coast AJS et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC Developed with the special contribution of the HFA of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2186–2187. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtsem. Rukovodstvo dlya vrachej po vedeniyu patsientov, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver': Triada, 2014: 144. [In Russ].
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 1052–64. doi: 10.1016/j.healun.2012.08.002.
4. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report – 2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Trans*. 2018; 37: 1155–1168. doi: 10.1016/j.healun.2018.07.022.
5. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the US National Transplant Database. *Transplantation*. 2012; 94: 990–998. doi: 10.1097/TP.0b013e318270bc7b.

6. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart, and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1429–1438. doi: 10.1002/ijc.27765.
7. Collett D, Mumford L, Banner NR et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
8. Youn J, Stehlik J, Wilk AR et al. Temporal trends of *de novo* malignancy development after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 40–49. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.077.
9. Van Keer J, Droogné W, Van Cleemput J, Vörös G, Rega F, Meyns B et al. Cancer After Heart Transplantation: A 25-year Single-center Perspective. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48 (6): 2172–2177. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.03.037.
10. Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A et al. The incidence of cancer in a population-based cohort of Canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010; 10: 637–645. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02973.x.
11. De Pinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000; 408: 248–254. doi: 10.1038/35041694.
12. Higgins RS, Brown RN, Chang PP et al. A multi-institutional study of malignancies after heart transplantation and a comparison with the general United States population. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 478–485. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.862.
13. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008; 8: 1031–1039. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02196.x.
14. Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3001–3005. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.003.
15. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK et al. Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *JAMA Dermatol*. 2009; 145: 1391–1416. doi: 10.1001/archdermatol.2009.276.
16. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012; 3: 268. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer*. 2012; 62: 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
17. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38: J282–291. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013.
18. Cramer DW, Finn OJ. Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23: 265–271. doi: 10.1016/j.coi.2011.01.002.
19. Alam M, Brown RN, Silber DH et al. Increased incidence and mortality associated with skin cancers after cardiac transplant. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1488–1497. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03598.x.
20. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, Pukkalä E, Lommi J. Cancer incidence and mortality after heart transplantation – A population-based national cohort study. *Acta Oncologica*. 2019; 58: 6, 859–863. doi: 10.1080/0284186X.2019.1580385.
21. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 463–469. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5137.
22. Na R, Grulich AE, Meagher NS et al. *De novo* cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Trans*. 2013; 13: 1296–1304. doi: 10.1111/ajt.12192.
23. Öhman J, Rexius H, Mjörnstedt L et al. Oral and lip cancer in solid organ transplant patients – A cohort study from a Swedish Transplant Centre. *Oral Oncol*. 2015; 51: 146–150. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.007.
24. Rodriguez Cetina Bieffer H, Sündermann SH, Emmert MY et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 499–504. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.08.040.
25. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3235–3242. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
26. Sherston SN, Carroll RP, Harden PN et al. Predictors of cancer risk in the long-term solid-organ transplant recipient. *Transplantation*. 2014; 97: 605–611. doi: 10.1097/01.TP.0000436907.56425.5c.
27. Tufaro AP, Azoury SC, Crompton JG et al. Rising incidence and aggressive nature of cutaneous malignancies after transplantation: An update on epidemiology, risk factors, management and surveillance. *Surg Oncol*. 2015; 24: 345–352. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.007.
28. Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors. *J Heart Lung Trans*. 2015; 34: 1406–1414. doi: 10.1016/j.healun.2015.05.021.
29. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (9): 73. doi: 10.1007/s11886-018-1018-3.
30. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011; 306: 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
31. Yamani MH, Taylor DO, Czerr J et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant*. 2008; 22: 76–81.
32. Cantarovich M, Giannetti N, Barkun J, Cecere R. Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation*. 2004; 78: 779–81. doi: 10.1097/01.tp.0000130179.18176.3d.
33. Rosenberg PB, Vriesendorp AE, Drazner MH et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after

- cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1327–1331. doi: 10.1016/j.healun.2004.08.003.
34. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
 35. Penninga L, Möller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 12 (12): CD008842. doi: 10.1002/14651858.CD008842.pub2.
 36. Söderlund C, Rådegran G. Immunosuppressive therapies after heart transplantation – The balance between under- and over-immunosuppression. *Transplantation Reviews*. 2015; 29 (3): 181–189. doi: 10.1016/j.ttre.2015.02.005.
 37. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*. 2004; 110: 3858–3865. doi: 10.1161/01.CIR.0000150332.42276.69.
 38. Ensor CR, Doligalski CT. Proliferation signal inhibitor toxicities after thoracic transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9: 63–77. doi: 10.1517/17425255.2012.726219.
 39. Yanik E, Gustafson S, Kasiske B et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015; 15: 129–136. doi: 10.1111/ajt.12969.
 40. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012; 94: 659–668. doi: 10.1097/TP.0b013e31825b411c.
 41. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008; 372: 449–456. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
 42. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1317–1323. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6376.
 43. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009; 87: 233–242. doi: 10.1097/TP.0b013e3181927a41.
 44. Wang SS, Chou NK, Chi NH et al. Clinical experience of tacrolimus with everolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44: 907–909. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.094.
 45. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993; 7 (2): 431–445.
 46. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1993; 129 (3): 242–249. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11841.x.
 47. Chen PL, Chang HH, Chen IM et al. Malignancy after heart transplantation. *J Chin Med Assoc*. 2009; 72 (11): 588–593. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70434-4.
 48. Espana A, Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Granero M, Sanchez-Carpintero I, Rabago G, Herreros J. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol*. 2000; 115 (6): 1158–1160. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.0202a-3.x.
 49. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33 (2): 222–229. doi: 10.1016/0190-9622(95)90239-2.
 50. Serraino D, Piselli P, Busnach G et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (14): 2117–2123. doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.015.
 51. McLelland J, Rees A, Williams G, Chu T. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation*. 1988; 46 (6): 871–874. doi: 10.1097/00007890-198812000-00016.
 52. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990; 49 (3): 506–509. doi: 10.1097/00007890-199003000-00006.
 53. Caforio AL, Fortina AB, Piasterico S et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation*. 2000; 102 (19): 222–227. doi: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-222.
 54. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck*. 2014; 36 (2): 181–186. doi: 10.1002/hed.23283.
 55. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010; 90 (6): 683–687. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ec7228.
 56. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 19 (5): 696–701. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00674-1.
 57. Evans W, Venyo A. De-novo malignancies post heart transplantation: a review of the literature on the mechanisms, types, and causes of the malignancies. *Webmed Central*. 2012; 3 (6): WMC003425. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.533.
 58. Roussel JC, Baron O, Perigaud C et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (5): 486–493. doi: 10.1016/j.healun.2008.01.019.
 59. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J*

- Transplant.* 2004; 4 (2): 222–230. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
60. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990; 323 (25): 1723–1728. doi: 10.1056/NEJM199012203232502.
61. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (10): 1186–1191. doi: 10.1016/j.healun.2006.06.010.
62. LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncologist.* 2006; 11 (6): 674–680. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-674.
63. Parker A, Bowles K, Bradley JA et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* 2010; 149: 675–692. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08161.x.
64. Smets F, Sokal EM. Epstein–Barr virus-related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplant.* 2002; 6 (4): 280–287. doi: 10.1034/j.1399-3046.2002.02029.x.
65. Kinch A, Sundström C, Baecklund E, Backlin C, Molin D, Enblad G. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Leukemia and Lymphoma.* 2019; 60 (2): 376–384. doi: 10.1080/10428194.2018.1480767.
66. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. *Clin Transplant.* 1996; 10 (3): 248–255.
67. Strecker T, Rosch J, Weyand M, Agaimy A. Frequency and spectrum of metachronous malignancies in heart transplant recipients: a 11-year-experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6 (3): 411–420.
68. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60 (6): 1623–1626. doi: 10.1016/0003-4975(95)00120-4.
69. Lateef N, Abdul Basit K, Abbasi N, Kazmi SM, Ansari AB, Shah M. Malignancies After Heart Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016 Feb; 14 (1): 12–16. doi: 10.6002/ect.2015.0214.

Статья поступила в редакцию 22.04.2021 г.

The article was submitted to the journal on 22.04.2021

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Р.М. Курабекова¹, А.А. Бельченков¹, О.П. 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

Ведение реципиентов солидных органов требует значительного объема исследований и наблюдений на протяжении всей жизни реципиента, что сопряжено с накоплением больших массивов информации, требующей структурирования и последующего анализа. Такие информационные технологии, как машинное обучение, нейронные сети и другие инструменты искусственного интеллекта, позволяют анализировать так называемые «большие данные». Технологии машинного обучения основаны на концепции машины, имитирующей человеческий интеллект, и позволяют выявлять закономерности, недоступные традиционным методам. Примеры применения программ искусственного интеллекта в трансплантологии пока немногочисленны, но в последние годы их число заметно увеличивается. Представлен обзор данных современной литературы по применению систем искусственного интеллекта в трансплантологии.

Ключевые слова: искусственный интеллект в трансплантологии, машинное обучение, экспертная система, искусственная нейронная сеть.

PROSPECTS FOR THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS FOR PROBLEM SOLVING IN CLINICAL TRANSPLANTATION

R.M. Kurabekova¹, A.A. Belchenkov¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Management of solid organ recipients requires a significant amount of research and observation throughout the recipient's life. This is associated with accumulation of large amounts of information that requires structuring and subsequent analysis. Information technologies such as machine learning, neural networks and other artificial intelligence tools make it possible to analyze the so-called 'big data'. Machine learning technologies are based on the concept of a machine that mimics human intelligence and makes it possible to identify patterns that are inaccessible to traditional methods. There are still few examples of the use of artificial intelligence programs in transplantology. However, their number has increased markedly in recent years. A review of modern literature on the use of artificial intelligence systems in transplantology is presented.

Keywords: artificial intelligence in transplantation, machine learning, expert system, artificial neural network.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация солидных органов – одна из наиболее высокотехнологичных и наукоемких областей современной медицины. Терапия реципиентов со-

лидных органов требует значительного объема исследований и наблюдений, как до трансплантации, так и после операции, на протяжении всей жизни реципиента. Рутинные обследования реципиентов включают

Для корреспонденции: Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Olga Shevchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru

широкий набор инструментальных, клинических и лабораторных методов, что вызывает необходимость анализа больших объемов данных [1].

Накопленные данные о пациентах и различных процедурах хранятся, как правило, в специализированных базах данных [2, 3], научных реестрах [4] и в историях болезни; с увеличением их объемов закономерно возникает потребность в инструментах, позволяющих анализировать так называемые «большие данные». В последние годы такие информационные технологии, как машинное обучение, нейронные сети и другие инструменты искусственного интеллекта, используются во все большем числе медико-биологических исследований, главным образом в областях с большим объемом сложных данных, таких как геномика и биоинформатика [5]. Количество примеров применения ИИ в трансплантологии незначительно, однако в последние годы их число заметно увеличивается [6–10].

Хотя термины «искусственный интеллект», «машинное обучение» или «искусственные нейронные сети» широко употребляются в литературе, суть данных методов, их возможности и слабые стороны раскрыты не в полной мере [11, 12].

Цель работы – обзор современной литературы по применению систем искусственного интеллекта (ИИ) для решения задач трансплантологии.

Обзор зарубежных и российских научных публикаций в общедоступных базах Pubmed, РИНЦ, Проект «КиберЛенинка» и Академия Гугл за последние 5 лет по ключевым словам («искусственный интеллект/artificial intelligence», «машинное обучение/machine learning», «искусственные нейронные сети/artificial neural networks», «транспл*/transpl*») и их сочетаниям позволил найти более 6000 статей, из которых к трансплантологии имели отношение около 30.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Искусственный интеллект (ИИ) (англ. artificial intelligence, AI) – это общее название ряда компьютерных технологий, таких как экспертные системы, компьютерное зрение, робототехника, машинное обучение и др., которые базируются на концепции машины, имитирующей человеческий интеллект. Первые экспертные системы стали применяться уже в 70-х годах прошлого столетия, например, для интерпретации электрокардиограмм. Более значительные успехи были достигнуты в начале XXI века в области распознавания изображений [13].

Главными чертами ИИ считают способность анализировать данные, применяя различные алгоритмы для достижения заданных целей, анализировать и настраивать производительность алгоритмов, а затем применять их к новым данным, повторяя и обновляя предыдущий процесс и выборки данных.

В технологии ИИ, впрочем, как и в любой другой, используется большое число терминов и определений, для понимания которых необходимы специальные знания. Ниже приведены упрощенные определения терминов, наиболее часто используемых в данной области.

Машинное обучение (англ. machine learning, ML) – класс методов искусственного интеллекта и класс компьютерных программ, способных, выполняя определенные задачи, совершенствоваться и повышать производительность решения задачи с течением времени и по мере того, как в программу вводятся новые данные.

Экспертная система – подраздел машинного обучения. Построена на основе правил принятия решений. Обучение компьютерной модели для решения конкретных проблем (например, прогнозирования) проводится с помощью статистических теорий/методов или выявления определенных шаблонов/закономерностей в данных.

Глубокое обучение (англ. Deep learning, DL) – совокупность методов машинного обучения, основанных на обучении представлениям, а не специализированным алгоритмам, предназначенным для решения конкретных задач. На практике глубокое обучение, также известное как глубокое структурированное, или иерархическое, обучение, использует большое количество скрытых слоев нелинейной обработки для извлечения функций из данных и преобразования данных на разные уровни абстракции (представления). Методами глубокого машинного обучения создаются искусственные нейронные сети.

Искусственная нейронная сеть (ИНС, англ. artificial neural networks, ANN) – математическая модель, а также компьютерное программное обеспечение, построенное по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма. ИНС представляет собой систему соединенных и взаимодействующих между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Каждый процессор подобной сети имеет дело только с сигналами, которые он периодически получает, и сигналами, которые он периодически посылает другим процессорам. Нейроны организованы в слои. Количество слоев для каждой сети индивидуально и зависит от решаемой прикладной задачи. Технически нейронные сети не программируются, а обучаются. Обучение – это процесс нахождения коэффициентов связей между нейронами.

Дерево решений – структура блок-схемы, подобная дереву, имеющая внутренние узлы, ветви и листья. Внутренние узлы содержат вопросы (например, есть ли у пациента лихорадка $>39^\circ\text{C}$), ветви представляют ответ (например, да или нет), а листья представляют окончательное определение классов данных (например, болен или здоров).

Решающий лес – алгоритм машинного обучения, состоящий из совокупности решающих деревьев.

К-ближайший сосед – алгоритм машинного обучения для решения задач классификации и регрессии на основе сходства (например, близости или расстояния) между доступными данными и новыми данными.

Наивный Байес – алгоритм машинного обучения, использующий вероятностные классификаторы, основанные на теореме Байеса, предполагающей отсутствие связи между переменными-предикторами.

Кластеризация К-средних – алгоритм, определяющий сходные характеристики данных в наборе и разделение их на подгруппы.

В машинном обучении применяют различные типы моделей обучения, описание которых не приводится в настоящей работе [14–16].

ОЦЕНКА МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

При анализе результатов, получаемых с помощью моделей на основе ИНС, важно понимать, насколько они адекватны, какова производительность модели и проверена ли она надлежащим образом. Обычно с этой целью используются характеристики производительности, аналогичные для оценки традиционных тестов, рассчитываемые с помощью ROC-анализа: AUROC (область под рабочей характеристикой приемника), С-статистики (чувствительность и специфичность) и такие показатели, как точность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, а также баллы по шкале F1 [17].

Модели на основе ИИ, как и традиционные статистические модели, должны проверяться на другой популяции пациентов, в другом центре или в других условиях. Показатели производительности модели могут измениться при использовании новых данных, например, при другом разрешении изображения компьютерной томографии, получаемые на другом сканере, при другой системе электронных медицинских записей и т. п. Поэтому важно обращать внимание на то, прошла ли модель внешнюю проверку.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Важную роль в клинических исследованиях в трансплантологии играет прогнозирование рисков. У большинства моделей оценки риска основаны на регрессионном анализе, который позволяет определить характер взаимосвязей между предикторами и результатами [18]. Однако такие модели имеют множество недостатков: позволяют оценивать лишь ограниченное число предикторов, которые, как предполагается, не изменяются на протяжении всей жизни

участников. Кроме того, эти методы не позволяют проводить анализ нелинейных отношений, зачастую требуют преобразования данных в бинарный вид и не дают возможности анализа больших наборов данных. Методы глубокого машинного обучения предоставляют возможности преодолеть эти недостатки [19, 20].

Значительная часть работ по использованию ИИ в трансплантологии посвящена решению проблем выживаемости и отторжения, главным образом у реципиентов почки или печени [21–29]. Другими важными задачами для решения методами машинного обучения являются подбор совместимых пар донора и реципиента [7, 30], прогнозирование дисфункции трансплантата [31–33], а также подбор оптимального режима иммуносупрессии [8, 34, 35].

В работе L. Tapak et al. были использованы алгоритмы машинного обучения для прогнозирования риска развития первичной дисфункции трансплантата, как важного критерия при принятии решения о трансплантации печени [36]. С помощью машинного обучения были отобраны 15 основных характеристик донора, реципиента и трансплантата, влияющих на развитие дисфункции трансплантата в течение 30 дней после трансплантации. На основе 15 параметров донора и реципиента, определяемых до трансплантации, были разработаны алгоритмы прогнозирования дисфункции трансплантата со средним значением AUCROC 0,835 – при применении ИНС.

Несколько алгоритмов машинного обучения, в том числе и нейронная сеть, были протестированы в работе Miller et al. с использованием данных объединенной сети донорских органов США (United Network of Organ Sharing), полученных с 1987-го по 2014 г. [37]. Авторы провели оценку годичной выживаемости реципиентов с трансплантированным сердцем и полученные результаты сравнили с традиционной статистической моделью на основе логистической регрессии. В качестве обучающей выборки было использовано 80% данных, а для проверки – 20%. Оценка С статистик моделей показала, что нейронная сеть обладала сходными характеристиками (AUROC = 0,66) с логистической регрессией (AUROC = 0,65). Авторы пришли к выводу, что алгоритмы машинного обучения, полученные на использованном ими исходном наборе данных, не превосходят традиционные методы, но предположили, что ИИ может превзойти традиционные статистические методы, если дополнить его новыми данными из электронных медицинских карт.

В работе Reeve et al. ИИ применили для оценки прогноза отторжения трансплантата почки [38]. Для верификации диагноза отторжения, опосредованного Т-клетками или антителами, были использованы подтвержденные клинически результаты биопсии. Алгоритмы на основе ИИ показали более высокий

уровень точности по сравнению диагнозами врачей (92% для Т-клеточного отторжения и 94% для опосредованного антителами отторжения).

Bertsimas et al. разработали оптимизированную модель прогнозирования смертности (ОРОМ) для оценки риска трехмесячной смертности реципиентов печени с целью использования для формирования листа ожидания [39]. В работе был использован большой набор данных, включавший 1 618 966 наблюдений, и различные методы машинного обучения, в т. ч. нейронная сеть и логистическая регрессия. По результатам трансплантации печени, когда при распределении донорского органа использовали модель ОРОМ, оказалось на 41 796 смертей реципиентов в год меньше в сравнении с использованием традиционной системы MELD: AUROC для ОРОМ был выше, чем с MELD: 0,859 и 0,841 соответственно. Авторы показали, что модель ОРОМ подходит и для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, однако модель требует внешней проверки: ее планируют протестировать на новой группе пациентов.

Scheffner et al. получили модель прогнозирования выживаемости реципиентов почки [40]. Ретроспективная когорта реципиентов почки, которым после трансплантации по протоколу проводилась биопсия, была разделена на наборы данных для обучения и проверки. Модель показала хорошую эффективность при использовании данных до трансплантации почки, а также через 3 и 12 месяцев после операции. Было обнаружено, что важными предикторами выживания пациента в дополнение к ранее установленным возрасту, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету и функции трансплантата являются эффективность терапии отторжения трансплантата и инфекций мочевыводящих путей.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Методы машинного обучения являются универсальными инструментами, которые можно широко применять для решения различных задач трансплантологии. Однако, как и любой другой аналитический метод, машинное обучение имеет свои сильные и слабые стороны. К сильным сторонам машинного обучения можно отнести способность выявлять закономерности и тенденции, которые не могут быть обнаружены с помощью классических статистических методов, а также возможность обрабатывать многомерные и разнообразные данные. Важной особенностью технологии машинного обучения является способность повышать точность и эффективность прогнозов по мере увеличения опыта и объема данных.

Слабой стороной машинного обучения является сложность интерпретации результатов, которые в

ряде случаев могут не иметь биологического смысла и практического применения. Кроме того, для обеспечения точности результатов при обучении алгоритма или модели необходимы большие объемы данных. Так же как и в случае применения обычных диагностических или прогностических моделей, качество выводов, сделанных на основе алгоритмов ИИ, зависит от характеристик набора данных, который используется для обучения модели. Как и в случае с традиционными методами, важно учитывать критерии включения и исключения в исследование. Например, модель для оценки выживаемости трансплантата печени, основанная на совместимости пар донора и реципиента, может быть неточной для реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой, если входной набор данных не включал достаточное количество таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритмы машинного обучения могут быть ценными инструментами, поддерживающими процесс принятия решений о выделении донорских органов, степени риска развития осложнений после трансплантации или подборе режима иммуносупрессивной терапии, что особенно актуально в условиях, когда неоптимальное использование донорских органов может приводить к увеличению смертности в листе ожидания или после трансплантации. Применение искусственного интеллекта может помочь получить новые знания на основе «старых» данных и внести существенный вклад в улучшение результатов трансплантации и повышение показателей выживаемости реципиентов солидных органов.

Исследование проведено при частичной поддержке гранта Президента Российской Федерации НШ-2598-2020.7 для государственной поддержки ведущих научных школ.

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 трансплантологии и искусственных органов* 2017; 19 (3): 10–32. Gautier SV. Transplantologia XXI veka: vysokiye tekhnologii v meditsine i innovatsii v biomeditsinskoy nauke. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 19 (3): 10–32. doi: 10.15825/1995-1191-2017-3-10-32.
2. Шевченко ОП, Курабекова РМ, Шевченко АО, Олефиренко ГА, Макарова ЛВ, Муминов ИИ и др. Биомаркеры у реципиентов сердца. *Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620209*. 06.02.2015. Shevchenko OP, Kurabekova RM, Shevchenko AO, Ole-

- firenko GA, Makarova LV, Muminov II et al. Biomarkery u recipientov serdtsa. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii bazy dannykh* № 2015620209. 06.02.2015.
3. Курабеева РМ, Шевченко ОП, Цирульниковна ОМ, Олефиренко ГА, Гичкун ОЕ, Цирульниковна ИЕ и др. Биомаркеры у детей – реципиентов печени. *Свидетельство о государственной регистрации базы данных* № 2015620210. 06.02.2015. Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Olefirenko GA, Gichkun OE, Tsirulnikova IE et al. Biomarkery u detey – recipientov pecheni. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii bazy dannykh* № 2015620210. 06.02.2015.
 4. Готье С, Стародубов В, Габбасова Л, Хомяков С, Кучерявый А, Минина М. Национальный трансплантационный регистр: состояние и перспективы развития. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (S): 5–7. Gautier S, Starodubov V, Gabbasova L, Khomyakov S, Kucheryavyy A, Minina M. Natsional'nyy transplantatsionnyy registr: sostoyaniye i perspektivy razvitiya. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (S): 5–7.
 5. Ho DSW, Schierding W, Wake M, Saffery R, O'Sullivan J. Machine learning SNP based prediction for precision medicine. *Frontiers in genetics*. 2019; 10: 267.
 6. Niel O, Bastard P. Artificial intelligence improves estimation of tacrolimus area under the concentration over time curve in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2018; 31 (8): 940–941. doi: 10.1111/tri.13271.
 7. Ayllón MD, Ciria R, Cruz-Ramírez M, Pérez-Ortiz M, Gómez I, Valente R et al. Validation of artificial neural networks as a methodology for donor-recipient matching for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018; 24 (2): 192–203. doi: 10.1002/lt.24870.
 8. Naushad SM, Kutala VK. Artificial neural network and bioavailability of the immunosuppression drug. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (4): 435–441. doi: 10.1097/MOT.0000000000000770.
 9. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021; 34 (3): 398–411. doi: 10.1111/tri.13818.
 10. Sapir-Pichhadze R, Kaplan B. Seeing the Forest for the Trees: Random Forest Models for Predicting Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2020; 104 (5): 905–906. doi: 10.1097/TP.0000000000002923.
 11. Park SH, Mazumder NR, Mehrotra S, Ho B, Kaplan B, Ladner DP. Artificial Intelligence-related Literature in Transplantation: A Practical Guide. *Transplantation*. 2021; 105 (4): 704–708. doi: 10.1097/TP.0000000000003304.
 12. Edwards AS, Kaplan B, Jie T. A Primer on Machine Learning. *Transplantation*. 2021; 105 (4): 699–703. doi: 10.1097/TP.0000000000003316.
 13. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018; 2 (10): 719–731. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z.
 14. Hackeling G. Mastering Machine Learning with scikit-learn: Packt Publishing Ltd; 2017. [1788298497].
 15. Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, Howell LP, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*. 2019; 6 (2374289519873088): Jan-Dec. doi: 10.1177/2374289519873088.
 16. Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. *Jama*. 2019; 322 (18): 1806–1816. doi: 10.1001/jama.2019.16489.
 17. Tharwat A. Classification assessment methods. *Applied Computing and Informatics*. 2020.
 18. Harrell FE. Resampling, validating, describing, and simplifying the model. In: *Regression modeling strategies*. Springer; 2001: 87–103.
 19. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychological methods*. 2009; 14 (4): 323.
 20. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001; 45 (1): 5–32.
 21. Hummel AD, Maciel RF, Rodrigues RG, Pisa IT. Application of artificial neural networks in renal transplantation: classification of nephrotoxicity and acute cellular rejection episodes. *Transplant Proc*. 2010; 42 (2): 471–472. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.01.051.
 22. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D et al. Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30 (4): 625–639. doi: 10.1681/ASN.2018070777.
 23. Zhou L, Tang L, Song AT, Cibrik DM, Song PX. A LASO Method to Identify Protein Signature Predicting Post-transplant Renal Graft Survival. *Stat Biosci*. 2017; 9 (2): 431–452. doi: 10.1007/s12561-016-9170-z.
 24. Yoo KD, Noh J, Lee H, Kim DK, Lim CS, Kim YH et al. A Machine Learning Approach Using Survival Statistics to Predict Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 017-08008. doi: 10.1038/s41598-8.
 25. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93 (12): 1794–1802. doi: 10.1016/j.mayocp.
 26. Doyle HR, Dvorchik I, Mitchell S, Marino IR, Ebert FH, McMichael J et al. Predicting outcomes after liver transplantation. A connectionist approach. *Ann Surg*. 1994; 219 (4): 408–415. doi: 10.1097/00000658-199404000-00012.
 27. Hughes VF, Melvin DG, Niranjan M, Alexander GA, Trull AK. Clinical validation of an artificial neural network trained to identify acute allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001; 7 (6): 496–503. doi: 10.1053/jlts.2001.24642.
 28. Hoot N, Aronsky D. Using Bayesian networks to predict survival of liver transplant patients. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005: 345–349.
 29. Cruz-Ramírez M, Hervás-Martínez C, Fernández JC, Briceño J, de la Mata M. Predicting patient survival after liver transplantation using evolutionary multi-objective

- artificial neural networks. *Artif Intell Med*. 2013; 58 (1): 37–49. doi: 10.1016/j.artmed.2013.02.004.
30. Briceño J, Ayllón MD, Ciria R. Machine-learning algorithms for predicting results in liver transplantation: the problem of donor-recipient matching. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (4): 406–411. doi: 10.1097/MOT.0000000000000781.
 31. Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B, Jones R, Christophi C, Muralidharan V et al. Machine-Learning Algorithms Predict Graft Failure After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017; 101 (4): e125–e132. doi: 10.1097/TP.0000000000001600.
 32. Dorado-Moreno M, Pérez-Ortiz M, Gutiérrez PA, Ciria R, Briceño J, Hervás-Martínez C. Dynamically weighted evolutionary ordinal neural network for solving an imbalanced liver transplantation problem. *Artif Intell Med*. 2017; 77: 1–11. doi: 10.1016/j.artmed.2017.02.004.
 33. Haydon GH, Hiltunen Y, Lucey MR, Collett D, Gunson B, Murphy N et al. Self-organizing maps can determine outcome and match recipients and donors at orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2005; 79 (2): 213–218. doi: 10.1097/01.tp.0000146193.02231.e2.
 34. Tang J, Liu R, Zhang YL, Liu MZ, Hu YF, Shao MJ et al. Application of Machine-Learning Models to Predict Tacrolimus Stable Dose in Renal Transplant Recipients. *Sci Rep*. 2017; 7 (42192). doi: 10.1038/srep42192.
 35. Thishya K, Vattam KK, Naushad SM, Raju SB, Kutala VK. Artificial neural network model for predicting the bioavailability of tacrolimus in patients with renal transplantation. *PLoS One*. 2018; 13 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0191921.
 36. Tapak L, Hamidi O, Amini P, Poorolajal J. Prediction of Kidney Graft Rejection Using Artificial Neural Network. *Healthc Inform Res*. 2017; 23 (4): 277–284. doi: 10.4258/hir.2017.23.4.277.
 37. Miller PE, Pawar S, Vaccaro B, McCullough M, Rao P, Ghosh R et al. Predictive Abilities of Machine Learning Techniques May Be Limited by Dataset Characteristics: Insights From the UNOS Database. *J Card Fail*. 2019; 25 (6): 479–483. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.01.018.
 38. Reeve J, Böhmig GA, Eskandary F, Einecke G, Gupta G, Madill-Thomsen K et al. Generating automated kidney transplant biopsy reports combining molecular measurements with ensembles of machine learning classifiers. *Am J Transplant*. 2019; 19 (10): 2719–2731. doi: 10.1111/ajt.15351.
 39. Bertsimas D, Kung J, Trichakis N, Wang Y, Hirose R, Vagefi PA. Development and validation of an optimized prediction of mortality for candidates awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019; 19 (4): 1109–1118. doi: 10.1111/ajt.15172.
 40. Scheffner I, Gietzelt M, Abeling T, Marschollek M, Gwinner W. Patient Survival After Kidney Transplantation: Important Role of Graft-sustaining Factors as Determined by Predictive Modeling Using Random Survival Forest Analysis. *Transplantation*. 2020; 104 (5): 1095–1107. doi: 10.1097/TP.0000000000002922.
- Статья поступила в редакцию 8.05.2021 г.
The article was submitted to the journal on 8.05.2021



ПОЗДРАВЛЯЕМ С 75-ЛЕТИЕМ МОГЕЛИ ШАЛВОВИЧА ХУБУТИЯ

Могели Шалвович Хубутия (родился 17.06.1946, г. Сухуми) – ученый, кардиохирург, трансплантолог, педагог и организатор здравоохранения. Окончил Горьковский (Нижегородский) медицинский институт им. С.М. Кирова (1971), клиническую ординатуру (1977) и аспирантуру (1980) при НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР. С 1980-го по 2006 г. работал в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР, с 1986 г. – зам. директора по научно-клинической работе. Участвовал в разработке проблемы трансплантации сердца в эксперименте и клинике. Первая успешная пересадка сердца в РФ (1987) проходила при его непосредственном активном участии. С 2006-го по 2017 г. – директор НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, а с 2017 г. по настоящее время – президент НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. С 2008 г. по настоящее время – по совместительству заведующий кафедрой

трансплантологии и искусственных органов МГМСУ.

Область научных интересов: применение систем вспомогательного кровообращения и методов неинвазивного вспомогательного кровообращения. Им впервые в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского проведены трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжены пересадки печени. Став президентом Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, М.Ш. Хубутия свои знания и опыт сосредоточил на эффективном развитии трансплантационных программ, укреплении и дальнейшем росте созданной и возглавляемой им научной школы ученых-трансплантологов. С 2011 года он, являясь главным внештатным специалистом-трансплантологом ДЗ г. Москвы, много времени и сил отдает внедрению трансплантационных программ в лечебных учреждениях Москвы, Московской области и РФ, подготовке кадров по данной специальности.

М.Ш. Хубутия ведет большую научно-общественную работу, являясь заместителем председателя ученого и диссертационного советов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Он избран президентом двух научных обществ: Общества трансплантологов и Научно-практического общества врачей неотложной медицины. Под его руководством учреждены 2 научно-практических рецензируемых издания, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международную базу данных Scopus: журнал «Трансплантология» и журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». М.Ш. Хубутия является главным редактором этих изданий. Кроме этого, он входит в состав редколлегии еще 5 крупных научных журналов.

М.Ш. Хубутия подготовлены высококвалифицированные научные кадры, под его руководством и при консультации защищены 8 докторских и 25 кандидатских диссертаций. Он автор 975 научных работ, из них 28 монографий, 1 учебника и 52 авторских свидетельств и патентов.

Заслуженный врач Российской Федерации (1996). Лауреат Премии Правительства РФ (1997), премии Мэрии г. Москвы (2008). Награжден орденами Почета (1999), «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени (2006, 2011).

Коллектив сотрудников ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» вместе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют Могели Шалвовича и от всей души желают ему здоровья, бодрости духа, творческого долголетия и дальнейших успехов в профессиональной деятельности на благо отечественной и мировой науки!



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ АЛЕКСЕЯ ВАСИЛЬЕВИЧА ШАБУНИНА

Редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с академиком РАН Сергеем Владимировичем Готье и коллектив ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России сердечно поздравляют с 60-летним юбилеем члена-корреспондента РАН, главного врача ГКБ им. С.П. Боткина, главного хирурга Департамента здравоохранения Москвы, заслуженного врача РФ, профессора Алексея Васильевича Шабунина.

Алексей Васильевич – потомственный врач. По окончании Кемеровского государственного медицинского института в 1984 году начал свою работу врачом-хирургом в городской клинической больнице им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово, с 1991-го по 2001 год был заведующим отделе-

нием хирургии печени и поджелудочной железы и одновременно руководил Кузбасским областным гепатологическим центром.

В 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клинико-иммунологические аспекты хирургического лечения больных механической желтухой», в 2001 г. – докторскую диссертацию «Кистозное образование поджелудочной железы».

В 2001 г. за заслуги в развитии хирургии Кузбасса удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

В 2001 году Алексей Васильевич перешел на работу в ГКБ им. С.П. Боткина, где по 2011 г. был заместителем главного врача по хирургии и профессором кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

За развитие хирургической службы Боткинской больницы в 2010 г. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

В 2011 году был назначен на должность главного врача ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы и с 2012 г. – заведующего кафедрой госпитальной хирургии РМАНПО.

С октября 2013 года по настоящее время Алексей Васильевич Шабунин занимает должность главного врача ГКБ им. С.П. Боткина.

С 2014 г. – главный хирург Департамента здравоохранения Москвы.

Алексей Васильевич Шабунин провел больше 10 тысяч успешных операций. Им разработаны уникальные технологии диагностического моделирования и персонализированного лечения больных панкреонекрозом и хроническим панкреатитом. Под его руководством проведены фундаментальные исследования функционального состояния печени и определены технологии, направленные на профилактику печеночной недостаточности после обширных резекций печени. Под руководством А.В. Шабунина Боткинская больница стала одной из лучших и крупнейших многопрофильных клиник не только страны, но и мира.

В 2015 г. в Боткинской больнице организован крупнейший в Европе Медицинский симуляционный центр, где за пять лет прошли стажировку более 55 тыс. медицинских работников.

В 2018 г. Боткинская больница стала первой городской больницей, где была внедрена программа трансплантации органов и тканей и за два года успешно проведено более 500 трансплантаций по четырем направлениям.

Профессор А.В. Шабунин – автор 360 научных трудов, в том числе 9 монографий, среди них – «Первое национальное руководство по симуляционному обучению», книга «Минимальноинвазивная абдоминальная хирургия», книга «Тактика врача-хирурга. Практическое руководство», «Инновационные технологии симуляционного обучения в московском здравоохранении», главы в Национальном руководстве по хирургии. Он автор 21 патента РФ на изобретения по актуальным вопросам абдоминальной и гепатопанкреатобилиарной хирургии. Под его руководством защищены 12 кандидатских и 5 докторских диссертаций, посвященных улучшению результатов диагностики и хирургического лечения больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Алексей Васильевич Шабунин является членом правления Российского и Московского хирургических обществ, членом президиума Совета Национальной медицинской палаты, экспертом Отделения медицинских наук РАН, экспертом Московского международного медицинского кластера, членом Всемирной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов, членом Европейского панкреатологического клуба.

Алексей Васильевич Шабунин – заместитель руководителя диссертационного совета РМАНПО, член диссертационного совета НИЦ радиологии, член коллегии ведущих отечественных журналов: «Хирургия имени Н.И. Пирогова», «Анналы хирургической гепатологии», «Анналы хирургии», «Московский хирургический журнал».

Многолетняя плодотворная деятельность Алексея Васильевича Шабунина отмечена премиями Правительства Москвы в области медицины (2004 и 2018 годы), государственными и ведомственными наградами за вклад в медицину – медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2008), орденом Дружбы и присвоением почетного звания «Заслуженный врач г. Москвы» (2016), медалью имени А.В. Вишневского (2017), медалью имени С.С. Юдина (2018); в 2020 году за работу в условиях пандемии COVID-19 награжден орденом Пирогова.

Желаем Вам, Алексей Васильевич, крепкого здоровья, бодрости духа, творческого долголетия, благополучия, успехов в Вашей многогранной деятельности. Пусть Ваш огромный духовный и жизненный опыт врача, руководителя, общественного деятеля еще долго служат развитию российской медицины, здравоохранения, на благо России.



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»**

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе **V Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов»** (с международным участием), который состоится **27–29 сентября 2021 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России** по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

В конгрессе примут участие руководители здравоохранения, представители высших органов государственной власти, партий, общественных организаций, российские и зарубежные лидеры клинической медицины и биомедицинской науки.

Конгресс будет посвящен актуальным вопросам донорства и трансплантации органов.

В программе конгресса Шумаковские чтения, Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции «Биоискусственные системы и регенеративная медицина» и «Системы вспомогательного кровообращения» и др.

Научная программа конгресса

1. Актуальные вопросы организации и функционирования сети трансплантационных программ в стране.
2. Трансплантация органов детям.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии в аспекте трансплантации органов.
4. Биологические и клинические аспекты трансплантации органов.
5. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
6. Биоискусственные системы, клеточные технологии и регенеративная медицина.
7. Актуальные вопросы донорства и трансплантации тканей человека в Российской Федерации.

В программу конгресса включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получают свидетельство государственного образца в рамках непрерывного медицинского образования.

Контакты оргкомитета

По вопросам, связанным с научной программой:

+7 (499) 193-87-62, transplantology@mail.ru.

По вопросам, связанным с общей координацией мероприятия и организацией пребывания региональных участников:

Дарья Кобяцкая +7 (499) 196-18-03, fnctio.event@gmail.com

Председатель Российского трансплантологического общества,
главный специалист трансплантолог Минздрава России, академик РАН

Готье С.В.

**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).

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. Стаханова¹, 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 приставленном 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 Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov 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, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur 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, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova 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-

zirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. М., 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 размером 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

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 29.06.21.

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 печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ 6359

