

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



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

2022. Том XXIV. № 2

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

Главный редактор – С.В. Готье
(Москва, Россия), академик РАН, д. м. н.,
профессор (редактор раздела «Организация
трансплантологической помощи»)

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко
(Москва, Россия), д. м. н., профессор
(редактор раздела «Трансплантомика»)

Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова
(Москва, Россия), к. б. н.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

Технический секретарь – Н.Ш. Бегмуродова
(Москва, Россия).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, 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
Л.А. Габбасова (Москва, Россия) – д. м. н.
Г. Данович (Лос-Анжелес, США) – профессор
М.Г. Иткин (США, Филадельфия) – профессор
В.А. Порханов (Краснодар, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
Л.М. Рошаль (Москва, Россия) – 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
М.Ш. Хубутия (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
А.М. Чернявский (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН
В.П. Чехонин (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

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)

2022. Vol. XXIV. № 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 (editor of the section
«Organization of transplant care»)

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko
(Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Transplantomics»)

Scientific Editor – E.A. Stakhonova
(Moscow, Russia), PhD.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

Technical Editor – N.Sh. Begmurodova
(Moscow, Russia).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

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

EDITORIAL COUNCIL

S.F. Bagненко (Saint Petersburg, 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
L.A. Gabbasova (Moscow, Russia) – MD, PhD
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
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
M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
A.M. Chernyavskiy (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
V.P. Chehonin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
E.V. Shlyakhto (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
P.K. Yablonsky (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.А. Борзенко (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А.В. Ватазин (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.
О.Н. Котенко (Москва, Россия) – к. 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., профессор РАН
(редактор раздела «Донорство органов»)
Б.Л. Миронков (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
(редактор раздела «Смежная дисциплина»)
Ю.П. Островский (Минск, Республика Беларусь) – академик НАНБ, д. м. н., профессор
Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея) – профессор
Я.Л. Поз (Москва, Россия) – к. м. н. (редактор раздела «Заместительная почечная терапия»)
В.Н. Попцов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
О.Н. Резник (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н.
О.О. Руммо (Минск, Республика Беларусь) – академик НАНБ, д. м. н., профессор
Р.Ш. Салтгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор (редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)
С.М. Хомяков (Москва, Россия) – к. м. н.
О.М. Цирульников (Москва, Россия) – д. м. н. (редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
А.О. Шевченко (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение»)

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» включен ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты исследований в рамках диссертаций, представляемых к защите в диссертационный совет ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

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

EDITORIAL BOARD

C.A. Borzenok (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (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, 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
O.N. Kotenko (Moscow, Russia) – MD, PhD
J. Lerut (Brussels, Belgium) – MD, PhD, professor
G. Massard (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor
I.A. Miloserdov (Moscow, Russia) – MD, PhD
M.G. Minina (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Organ donation»)
B.L. Mironkov (Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Related subject»)
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
I.L. Poz (Moscow, Russia), MD, PhD (editor of the section «Renal replacement therapy»)
V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
O.N. Reznik (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD
O.O. Rummo (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor, member of National Academy of Sciences of Belarus
R.Sh. Saltgareev (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
(editor of the section «Regenerative medicine and cellular technology»)
S.M. Khomyakov (Moscow, Russia) – MD, PhD
O.M. Tsurulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD, (editor of the section «Clinical transplantology»)
A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Heart transplantation and assisted circulation»)

«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 included by the Federal State Budgetary Institution «Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs» of the Ministry of Health of Russia in the list of Russian peer-reviewed scientific publications in which the main results of research should be published within the framework of dissertations submitted for defense to the dissertation council of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

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

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for correspondence:

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Развитие технологий машинной перфузии
изолированных донорских органов

С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

«Микробиом» осложнений после
трансплантации печени

*У.Р. Салимов, И.О. Стома, А.Е. Щерба, А.М. Федорук,
А.А. Ковалев, О.О. Руммо*

Программа трансплантации печени
в Боткинской больнице. Опыт 100 операций

*А.В. Шабунин, И.П. Парфенов, М.Г. Минина,
В.В. Бедин, П.А. Дроздов, О.Н. Левина,
Г.С. Михайлянц, И.В. Нестеренко, Д.А. Макеев,
О.С. Журавель, Н.А. Онгоев*

HBV-инфекция у пациентов
после трансплантации печени
(Обзор литературы)

А.Д. Никогосова, Д.В. Умрик, О.М. Цирульникова

Исторические аспекты и современное
представление об аутоиммунном гепатите.
Когда показана трансплантация печени?
(Обзор литературы)

И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Роль синдрома физического истощения (frailty)
при отборе пациентов на трансплантацию
сердца

Н.Н. Колоскова, А.О. Шевченко

Трансплантация сердца и коронавирусная
инфекция (COVID-19) в раннем
послеоперационном периоде у пациента
с гипертрофической обструктивной
кардиомиопатией: клинический случай

*М.Р. Зайнетдинов, М.Н. Мухарямов,
Р.К. Джорджикия, И.И. Вагизов, М.А. Мирошниченко,
И.В. Абдульянов, Р.Р. Хамзин, Д.И. Абдулганиева,
Е.В. Дьякова, А.Ж. Баялиева, Н.Ф. Гизатуллина,
Н.Ю. Стекольников, М.М. Миннуллин,
Р.Н. Хайруллин*

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Влияние системы гормона роста / ИФР-1
на функцию трансплантата и иммунный ответ
у детей – реципиентов печени

*Р.М. Курабекова, О.М. Цирульникова,
С.Ю. Олешкевич, И.Е. Паикова, Г.А. Олефиренко*

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Advances in machine perfusion
of isolated donor organs
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 The «microbiome» of post-liver transplant
complications
*U.R. Salimov, I.O. Stoma, A.E. Scherba, A.M. Fedoruk,
A.A. Kovalev, O.O. Rummo*
- 23 Liver transplant program at Botkin Hospital.
Experience of 100 surgeries
*A.V. Shabunin, I.P. Parfenov, M.G. Minina, V.V. Bedin,
P.A. Drozdov, O.N. Levina, G.S. Mikhayliants,
I.V. Nesterenko, D.A. Makeev, O.S. Zhuravel, N.A. Ongoev*
- 31 Post-liver transplant HBV infection
(Review)
A.D. Nikogosova, D.V. Umrik, O.M. Tsurulnikova
- 39 Historical aspects and current understanding
of autoimmune hepatitis. When is liver
transplantation indicated?
(Review)
I.M. Iljinsky, O.M. Tsurulnikova

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

- 51 The role of frailty in selecting patients for heart
transplantation
N.N. Koloskova, A.O. Shevchenko
- 58 Heart transplantation and COVID-19 in the early
postoperative period in hypertrophic
cardiomyopathy: a clinical case
*M.R. Zaynetdinov, M.N. Mukharyamov,
R.K. Dzordzhikiya, I.I. Vagizov, M.A. Miroshnichenko,
I.V. Abdulyanov, R.R. Khamzin, D.I. Abdulganieva,
E.V. Dyakova, A.Zh. Bayaliev, N.F. Gizatullina,
N.Yu. Stekolshchikova, M.M. Minnullin, R.N. Khairullin*

TRANSPLANTOMICS

- 65 Impact of the growth hormone and IGF-1 on graft
function and immune response in pediatric liver
recipients
*R.M. Kurabekova, O.M. Tsurulnikova, S.Yu. Oleshkevich,
I.E. Pashkova, G.A. Olefirenko*

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Тестирование гидрогеля р-НЕМА в качестве имплантационного материала для замещения костно-хрящевых дефектов у животных

Э.Б. Макарова, М.А. Корч, Ф.А. Фадеев, Д.Г. Близнац, А.В. Бугаёва, Т.Ф. Шкляр, А.П. Сафронов, К.А. Нохрин, Ф.А. Бляхман

Криогенно-структурированный гидрогель на основе желатина как резорбируемая макропористая матрица для биомедицинских технологий

А.М. Григорьев, Ю.Б. Басок, А.Д. Кириллова, В.А. Сургученко, Н.П. Шмерко, В.К. Кулакова, Р.В. Иванов, В.И. Лозинский, А.М. Суббот, В.И. Севастьянов

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Нормотермическая ex vivo перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса

С.В. Готье, О.М. Цирульников, И.В. Пашков, Д.О. Олешкевич, И.А. Филатов, В.К. Богданов, Д.М. Бондаренко, Н.П. Можейко, А.А. Карпов, Н.С. Буненков, Н.В. Грудинин

Асистолическое донорство почек с использованием автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной холодовой перфузии (первый опыт в Российской Федерации)

А.В. Шабунин, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, В.М. Севостьянов, И.В. Нестеренко, Д.А. Макеев, О.С. Журавель

ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Пути совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации

Е.В. Каракулина, С.М. Хомяков, О.А. Александрова, И.В. Лысиков, С.В. Шеденко, С.В. Готье

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

О возможности терапевтического действия после окончания аппликации трансдермальной системы доставки лекарственных веществ

Е.Г. Кузнецова, О.М. Курyleva, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, В.Ю. Белов, З.З. Гоникова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

- 71 Testing of the pHEMA hydrogel as an implantation material for replacement of osteochondral defects in animals

E.B. Makarova, M.A. Korch, F.A. Fadeyev, D.G. Bliznets, A.V. Bugayova, T.F. Shklyar, A.P. Safronov, K.A. Nokhrin, F.A. Blyakhman

- 83 Cryogenically structured gelatin-based hydrogel as a resorbable macroporous matrix for biomedical technologies

A.M. Grigoriev, Yu.B. Basok, A.D. Kirillova, V.A. Surguchenko, N.P. Shmerko, V.K. Kulakova, R.V. Ivanov, V.I. Lozinsky, A.M. Subbot, V.I. Sevastianov

ORGAN DONATION

- 94 Normothermic ex vivo perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system

S.V. Gautier, O.M. Tsurulnikova, I.V. Pashkov, D.O. Oleshkevich, I.A. Filatov, V.K. Bogdanov, D.M. Bondarenko, N.P. Mozheiko, A.A. Karpov, N.S. Bunenkov, N.V. Grudinin

- 102 Asystole kidney donation using automated chest compression system and hypothermic oxygenated machine perfusion (first experience in the Russian Federation)

A.V. Shabunin, M.G. Minina, P.A. Drozdov, V.M. Sevostianov, I.V. Nesterenko, D.A. Makeev, O.S. Zhuravel

ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN TRANSPLANTOLOGY

- 108 Ways of improving the legal regulation of human organ and tissue transplantation in the Russian Federation

E.V. Karakulina, S.M. Khomyakov, O.A. Aleksandrova, I.V. Lysikov, S.V. Shedenko, S.V. Gautier

RELATED DISCIPLINES

- 119 On the possibility of therapeutic action after transdermal patch application

E.G. Kuznetsova, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, S.V. Kursakov, V.Yu. Belov, Z.Z. Gonikova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

Эффективность хирургических методов коррекции морбидного ожирения и возможности их использования у больных с терминальной стадией хронической болезни почек при подготовке к трансплантации почки
А.А. Жариков, Д.А. Сайдулаев, С.В. Садовников, И.А. Милосердов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Успешная хирургическая коррекция расслоения восходящего отдела аорты у пациента с трансплантированной почкой
Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, С.А. Пасов, В.А. Дудаков

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА АНАТОЛИЯ МИХАЙЛОВИЧА ГРАНОВА

ЮБИЛЕИ

Поздравляем
 Владимира Алексеевича Порханова

Поздравляем
 Ирину Григорьевну Краснопольскую

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

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

125 Efficacy of surgical techniques for morbid obesity and their potentials in end-stage renal disease in preparation for kidney transplantation
A.A. Zharikov, D.A. Saydulaev, S.V. Sadovnikov, I.A. Miloserdov

CLINICAL CASES

134 Successful surgical correction of ascending aortic dissection in a kidney transplant patient
R.O. Kantaria, O.N. Vetchinnikova, C.A. Pasov, V.A. Dudakov

146 IN MEMORY ANATOLI GRANOV

ANNIVERSARY

148 Congratulations to Vladimir Porkhanov

150 Congratulations to Irina Krasnopolskaya

INFORMATION

151 Instructions to authors

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

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Глубокоуважаемые коллеги!

Готовясь представить читателю очередной выпуск нашего журнала и пересматривая его содержание, всякий раз ловлю себя на мысли о многогранности трансплантологии как области медицины и медицинской науки, охватывающей анализ клинического опыта и фундаментальные биомедицинские аспекты, биологические, технологические проблемы разработки и применения искусственных органов, прорывные исследования в области регенеративной медицины и многое другое. Но вопросы, связанные с донорством органов, безусловно, занимают в этом ряду особое место, в первую очередь в силу существующего во всем мире дефицита донорских органов для трансплантации.

Хочу обратить внимание заинтересованного читателя на публикуемые в настоящем выпуске статьи, посвященные технологиям машинной перфузии донорских органов. Для решения проблемы дефицита донорских органов и в нашей стране, и в мире разрабатывается и внедряется в клиническую практику технология *ex vivo* перфузии, которая позволяет работать с органами, не полностью отвечающими критериям пригодности для трансплантации. Предполагается, что использование технологии нормотермической *ex vivo* перфузии позволит восстановить функциональные возможности исходно скомпрометированных донорских органов и использовать для трансплантации доноров с расширенными критериями.

Очевидно, что решение этой актуальной и весьма амбициозной задачи требует разработки целого ряда научных направлений. Круг вопросов, подлежащих решению, включает, во-первых, создание и полный комплекс исследований перфузионного раствора, который позволит поддерживать и в случае успешного решения оптимизировать



ADVANCES IN MACHINE PERFUSION OF ISOLATED DONOR ORGANS

Dear colleagues,

As we get set to release the next issue of the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs and review its content, I have found myself consistently thinking about how versatile transplantology is as a field of medicine and medical science, covering the analysis of clinical experience and fundamental biomedical aspects; biological, technological problems of development and application of artificial organs; breakthrough research in regenerative medicine and much more. But the issues related to organ donation, of course, occupy a special place in this row, first of all, due to the existing global organ shortage crisis.

I would like to draw the attention of our readers to some of the papers in this upcoming journal issue that are devoted to machine perfusion of donor organs for transplantation. To tackle the organ shortage crisis both in our country and in the world, *ex vivo* organ perfusion is being developed and deployed into clinical practice. *Ex vivo* perfusion is used to rehabilitate organs that otherwise may not have been considered transplantable. It is assumed that the use of normothermic *ex vivo* perfusion would restore the functionality of initially compromised donor organs and allow for the use of expanded criteria donors for transplantation.

Obviously, the solution to this urgent and very ambitious challenge requires developing a number of scientific directions. The range of issues to be solved includes, first, creation and full complex of research on perfusate solution, which will allow to support, and in case of successful solution, optimize homeostasis

гомеостаз в трансплантате в условиях искусственного кровообращения в изолированном органе. Далее разработка, создание и исследования перфузионного комплекса – аппаратов и систем, обеспечивающих собственно процесс перфузии органа, поддержание и мониторинг показателей. Наконец, отдельное направление исследований – разработка протокола перфузии, включающего и собственно режим перфузии, и комплекс мер, направленных на восстановление донорского органа.

Работа, выполненная нами в НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова и публикуемая в настоящем выпуске, посвящена нормотермической *ex vivo* перфузии легких. Следует отметить, что из всех солидных органов наиболее низкий процент пригодных для трансплантации приходится именно на легкие. Совокупность факторов, сопутствующих смерти мозга, особенно влияет на качество донорских легких, более других органов восприимчивых к негативному воздействию этих факторов. В статье анализируются результаты успешного экспериментального исследования разработанного протокола перфузии донорских легких с использованием оригинального перфузионного раствора и отечественного аппаратного комплекса.

В статье А.В. Шабунина и соавт. представлен другой аспект проблемы – первый в России клинический опыт сочетанного применения автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной перфузии почечных трансплантатов от донора с остановкой кровообращения.

Хочется выразить осторожный оптимизм относительно дальнейшего развития направления – перфузии донорских органов с восстановлением их функциональной полноценности и увеличением доступного числа донорских органов для трансплантации.

С особым удовольствием хочу пригласить к участию в работе очередного, XI Всероссийского съезда трансплантологов, который состоится 21–23 сентября 2022 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Предстоящий съезд отмечен памятными датами в истории трансплантологии: 55-летием первой в мире трансплантации сердца, 35-летием первой успешной трансплантации сердца в России и 25-летием начала программы родственной трансплантации печени детям.

С уважением,
главный редактор
академик РАН С.В. Готье



in the graft under artificial circulation in the isolated organ. Further, development, creation and research of the perfusion complex – devices and systems that support the organ perfusion process itself – as well as maintenance and monitoring of perfusion indicators will all be needed. Finally, another area of research is the development of perfusion protocol, which includes both the perfusion regime itself and a set of measures aimed at rehabilitating a donor organ.

The work we performed at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs and published in the present issue is devoted to normothermic *ex vivo* lung perfusion. It should be noted that of all solid organs, lungs have the lowest percentage suitable for transplant. A combination of factors associated with brain death especially affects the quality of donor lungs, which are more susceptible than other organs to the negative impact of these factors. The paper analyzes the results of a successful experimental study of the developed lung perfusion protocol using the original perfusate solution and Russian-made perfusion system.

A paper by Shabunin et al. presents another aspect of the problem – the first Russian clinical experience on combined use of automated chest compression system and hypothermic oxygenated machine perfusion for liver grafts donated after circulatory death.

Let me express my cautious optimism regarding further development of the field on donor organ perfusion, with restoration of its functionality and increase in the available number of donor organs suitable for transplantation.

It is with great pleasure that I invite you to participate in the 21st All-Russian Congress of Transplantologists, which will take place on September 21–23, 2022 at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs in Moscow.

The forthcoming Congress is marked by commemorative dates in the history of transplantology: the 55th anniversary of the world's first heart transplantation, the 35th anniversary of the first successful heart transplantation in Russia and the 25th anniversary of the living related pediatric liver transplant program.

Sincerely,
S.V. Gautier
Editor-in-Chief,
Member, Russian Academy of Sciences

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-8-22

«МИКРОБИОМ» ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

У.Р. Салимов¹, И.О. Стома², А.Е. Щерба¹, А.М. Федорук¹, А.А. Ковалев², О.О. Руммо¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

В данной статье приводится обзор современной литературы и краткий анализ собственных данных по одному из наиболее актуальных вопросов современной трансплантологии, и в частности трансплантационной гепатологии, – роли и месте печеночно-интестинальной оси в раннем посттрансплантационном периоде. **Цель:** сравнение корреляционной взаимосвязи микробиомной палитры кишечника с частотой развития тех или иных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Дизайн исследования представлен в виде пилотного, проспективного, обсервационного, двойного слепого исследования, основанного на изучении состава микробиома толстого кишечника у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Первичную когорту больных составили 12 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени от посмертного донора. Для оценки микробиомной палитры кишечника у всех пациентов в до- и посттрансплантационном периоде проводился забор биоматериала с последующим секвенированием нового поколения. Исследование проводилось в качестве первичных результатов исследования, зарегистрированных за номером NCT04281797. **Результаты.** В предоперационном периоде у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени по поводу цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, на фоне цирроза печени были определены различия, приближенные к статистически достоверным в отношении *Actinobacteria*, однако данная когорта в силу пилотного характера исследования была ограничена крайне малой выборкой. В свою очередь, в посттрансплантационном периоде между пациентами указанных групп была отмечена статистически достоверная разница в таксонометрическом ряде *Actinobacteria* ($p < 0,05$), что указывает на возможное влияние трансплантации печени на микробиом кишечника. Кроме того, в раннем посттрансплантационном периоде было отмечено выраженное различие микробиомной палитры между пациентами с развившимся острым клеточным отторжением трансплантата и без него. **Заключение.** Печеночно-интестинальная ось и кишечный микробиом играют критически важную роль в течении и прогрессировании многих заболеваний печени, а также могут оказывать существенное влияние на течение посттрансплантационного периода. В этой связи дальнейшие исследования в этом направлении позволят не только охарактеризовать предикторы и факторы риска развития бактериальной инфекции и эпизодов отторжения, но и сформировать совершенно новый подход к лечебной тактике тех или иных осложнений, в том числе за счет формирования микробиота-ориентированной фармакотерапии.

Ключевые слова: трансплантация печени, бактериальные осложнения, печеночно-интестинальная ось, гепатоцеллюлярная карцинома, острое клеточное отторжение, секвенирование, кишечная микробиота.

Для корреспонденции: Салимов Умид Равшанович. Адрес: Республика Беларусь, 220045, Минск, ул. Семашко, 8. Тел. +375 (33) 6828430. E-mail: ussalimov@gmail.com

Corresponding author: Umid Salimov. Address: 8, Semashko str., Minsk, 220045, Republic of Belarus. Phone: +375 (33) 6828430. E-mail: ussalimov@gmail.com

THE «MICROBIOME» OF POST-LIVER TRANSPLANT COMPLICATIONS

U.R. Salimov¹, I.O. Stoma², A.E. Scherba¹, A.M. Fedoruk¹, A.A. Kovalev², O.O. Rummo¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

This paper reviews modern literature and presents a brief analysis of our own data on one of the most pressing issues in modern transplantology and, in particular, transplant hepatology – the role and place of gut-liver axis (GLA) in the early post-transplant period. **Objective:** to compare the correlation between gut microbiome palette and incidence of certain early postoperative complications in liver transplantation. **Materials and methods.** The study design is presented as a pilot, prospective, observational, double-blind study based on investigation of the composition of the microbiome residing in the large intestine in patients that underwent orthotopic liver transplantation (OLTx). The primary cohort of patients consisted of 12 patients who underwent OLTx from a postmortem donor. To assess the gut microbiome palette, biomaterial was collected from all patients in the pre- and post-transplant period followed by next-generation sequencing. The study was conducted as primary study results registered under number NCT04281797. **Results.** In the preoperative period, differences close to statistically reliable in relation to *Actinobacteria* were observed in patients included in the liver transplant waiting list for cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhosis. However, due to the pilot nature of the study, this study cohort was limited to an extremely small sample. In turn, in the post-transplant period, there was a statistically significant difference in the taxonomic range of *Actinobacteria* ($p < 0.05$) between the above groups, indicating a possible effect of liver transplantation on the gut microbiome. In addition, in the early post-transplant period, there was a marked difference in the microbiome palette between patients with and without acute cellular rejection. **Conclusion.** GLA and the gut microbiome play a critical role in many liver diseases, and may also have a significant impact on the post-transplant period. In this regard, further research in this direction will not only characterize the predictors and risk factors of bacterial infection and rejection episodes, but will also allow us to form a completely new approach to the treatment tactics for certain complications, including through formation of a microbiota-oriented pharmacotherapy.

Keywords: liver transplantation, bacterial complications, gut-liver axis, hepatocellular carcinoma, acute cellular rejection, sequencing, gut microbiota.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые термин Gut-Liver Axis, или «печечно-интестинальная ось» [ПИО], был применен в привычном нам понимании в 1978 году У. Вольта из Болонского университета Италии [1] для обозначения специальной взаимосвязи печени и кишечника посредством выработки антигенов для кишечных микроорганизмов у пациентов, страдающих циррозом печени [1]. В последующем ПИО стала именоваться самостоятельным «виртуальным органом человека» [2]. В 2010–20-х годах на многочисленных сессиях EASL, AASLD, APASL и др. была четко определена ключевая роль ПИО в развитии и прогрессировании NAFLD, позже данная концепция была применена и к недавно сформированному и во многом не изученному ACLF-синдрому, а также вариативности его течения в зависимости от тех или иных факторов, связанных с ПИО [3–6]. Со временем традиционная концепция понимания физиологических принципов функционирования ПИО под воздействием новых открытий стала претерпевать

существенные изменения. Так, в спектре понятий регулирования иммунобиологического взаимодействия ПИО сегодня рассматривается скорее с позиции симбиотического двувекторного дуализма, нежели ранее привычной теории монизма, при которой оба органа работают независимо друг от друга.

В свою очередь, существование ПИО невозможно без микробиомной палитры кишечника. Указанный факт был наглядно продемонстрирован в опубликованной в 2010 году в журнале Nature работе под названием «Наш другой геном» (Our «other» genome). Именно тогда в контексте международных исследований начался активный пересмотр этиологических звеньев и патогенетических механизмов ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний с учетом новых данных о микробиоме человека [7]. В то же время роль ПИО нередко была переоценена при том или ином патологическом процессе. Так, время от времени данная концепция стимулировала чрезвычайно большое количество ожидаемых, а также неожиданных научных заключений и выводов. Со временем все большее значение в функ-

Таблица

Основные характеристики исследованных пациентов**Main patient characteristics**

Критерии	Количество	Среднее значение	Интервал
Возраст		52,3	29–64
Пол:			
женский	3		
мужской	9		
Этиология:			
HCV	2		
HBV			
HCV + HBV	1		
Криптогенный	2		
АИГ	1		
ПБЦ	1		
Вильсона–Коновалова	1		
Токсический	1		
ГЦК + ЦП	2		
АДПП	1		
Класс Чайлда–Туркотта–Пью:			
А	4	6	(5–7)
В	5	8	(7–9)
С	3	10	(9–11)
MELD		15	(6–30)
Асцит:			
отсутствовал	2		
минимальный	8		
средний	1		
выраженный	1		
TIPS в предтрансплантационный период	2		
Иммуносупрессивный режим:			
TACROLIMUS + MMF + GKS	11		
TACROLIMUS + MMF + GKS + Азатиоприн	1		
Адваграф + MMF + GKS + Сертикан	1		

ционировании ПИО стало придаваться кишечной микробиоте, функционированию кишечного барьера, врожденному иммунному ответу слизистых оболочек кишечника, переносу антигенов из печени в кишечник, поражению самой печени инфекционными паттернами и в конечном итоге метаболическим повреждениям [1, 8].

Цель: сравнение корреляционной взаимосвязи микробиомной палитры кишечника с частотой развития тех или иных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн нашего исследования был представлен в виде пилотного, проспективного, обсервационного, двойного слепого исследования, основанного на изучении состава микробиома толстого кишечника у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени.

Исследование проводилось в качестве первичных результатов исследования NCT04281797.

Выборку составили 12 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени по поводу цирроза печени различной этиологии. Все пациенты были госпитализированы с диагнозом «цирроз печени» и «цирроз печени с гепатоцеллюлярным раком». Один пациент был госпитализирован с аутосомно-доминантным поликистозом печени и почек, приведшим к печеночной недостаточности.

В то же время 2 пациента были исключены из анализа по причине сопутствующего энтероколита. В анализ не включали пациентов с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта и воспалительными заболеваниями кишечника ввиду доказанного изменения микробиомного состава кишечника у данной категории пациентов. Основные характеристики пациентов представлены в таблице.

На наш взгляд, результаты исследования показали несколько интересных результатов. В частности, по соотношению микробиома между пациентами с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) на фоне цирроза печени. Следует отметить, что по типологической принадлежности таксономической картины статистически достоверного различия между пациентами собственных групп в до- и послеоперационном периоде определено не было. Однако интересной представляется разница в отношении микробиомной палитры среди пациентов с циррозом печени и пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени. И хотя достоверных различий по микробиомному составу в до- и послеоперационном периоде в каждой из этих когорт выявлено не было, что, на наш взгляд, напрямую сопряжено с небольшой выборкой пациентов, по ряду показателей были достигнуты значения, приближенные к достоверным (рис. 1).

К тому же на значимость различий в микробиомном составе кишечника у пациентов с ГЦК указывают и ряд исследований последних лет. Так, по мнению P. Wang, «без сомнения, микробиом играет критическую роль в патогенезе ГЦК, данный факт может быть использован не только в качестве ранней диагностики ГЦК, но и как инструмент совершенствования» [9].

Кроме того, фундаментальное исследование Ren et al. также указывает на взаимосвязь ГЦК и кишечной микробиоты. В частности, авторы определили

различия между пациентами с циррозом печени и ГЦК по таксону *Actinobacteria* [10]. Данный факт был

подтвержден нашим исследованием, показавшим статистически достоверное различие в данном типе

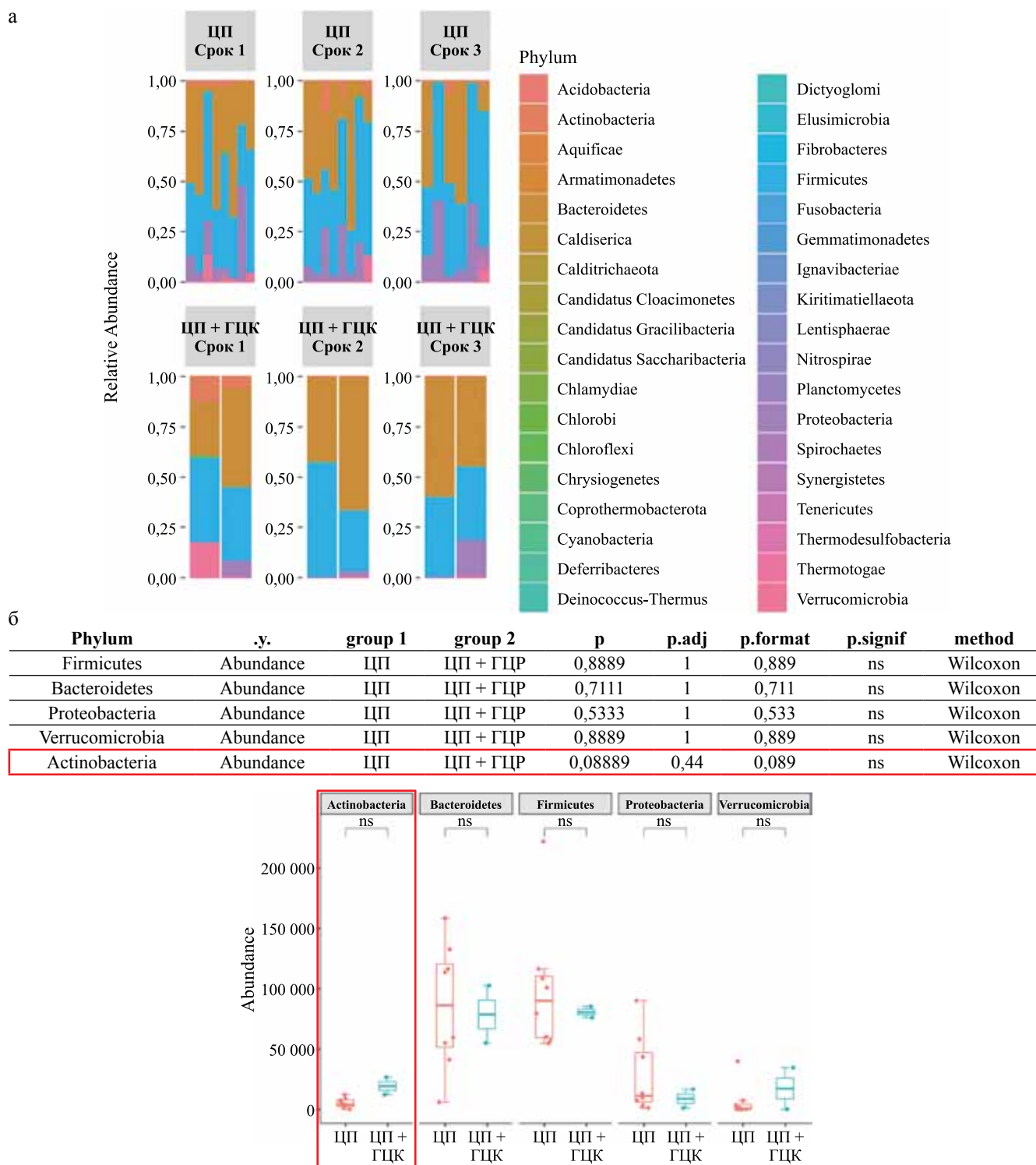


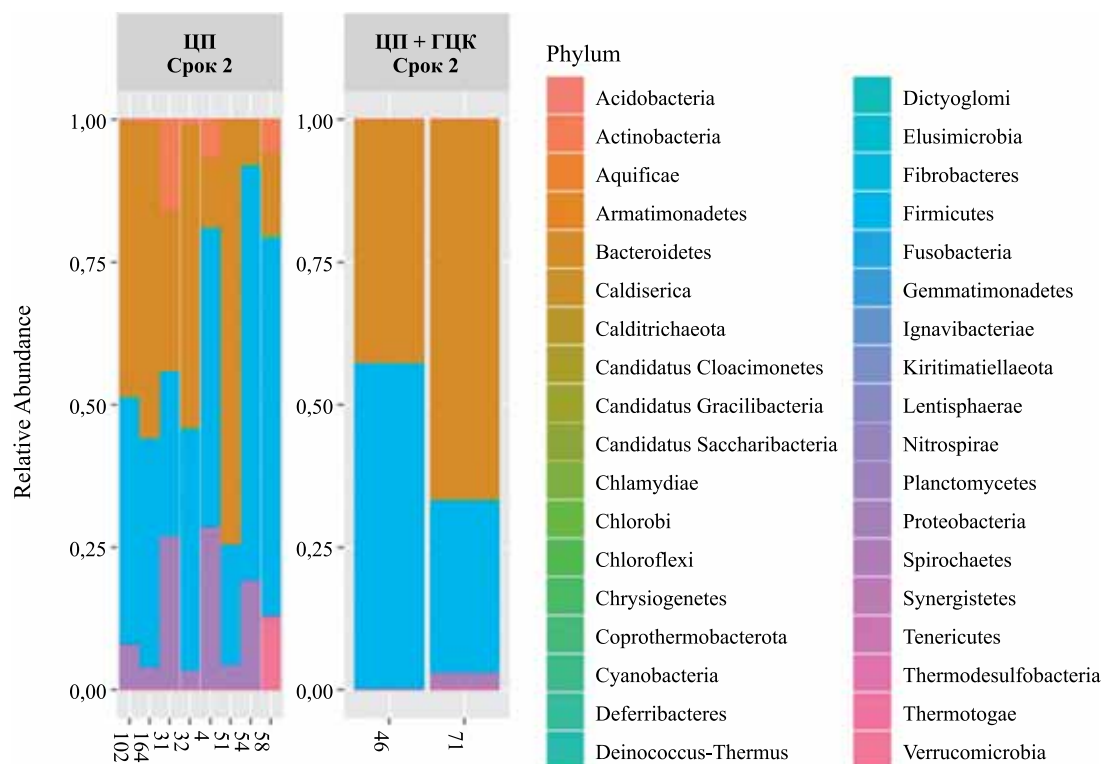
Рис. 1. Состав микробиома различных групп пациентов: а – график общего распределения на уровне таксономических типов у пациентов с циррозом печени и пациентов с циррозом печени и ГЦК; б – график общего распределения на уровне таксономических типов у пациентов с циррозом печени и пациентов с циррозом печени и ГЦК в предоперационном периоде. «Срок 1» – забор материала до ТП; «Срок 2» – забор материала на 3-и сутки после ТП; «Срок 3» – забор материала на 10-е сутки после ТП)

Fig. 1. Microbiome composition of different patient groups: а – total distribution of taxonomic types in patients with liver cirrhosis and with cirrhosis and HCC; б – total distribution of taxonomic types in patients with liver cirrhosis and with cirrhosis and HCC in pretransplant period. «Срок 1» – material collection before liver transplantation; «Срок 2» – material collection on the 3rd day after liver transplantation; «Срок 3» – material collection on the 10th day after liver transplantation)

между пациентами с циррозом печени и пациентами с ГЦК на фоне цирроза печени (рис. 2).

К тому же наше пилотное исследование определило значимые различия в показателях микробиоты кишечника у пациентов с развившимся острым

клеточным отторжением трансплантата. Так, нами наблюдалось выраженное изменение микробиомной картины кишечника в послеоперационном периоде в сравнении с образцами, полученными перед трансплантацией. Следует отметить, что указанной таксо-



Phylum	.y.	group 1	group 2	p	p.adj	p.format	p.signif	method
Firmicutes	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,4	1	0,400	ns	Wilcoxon
Bacteroidetes	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,5333	1	0,533	ns	Wilcoxon
Proteobacteria	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,08889	0,36	0,089	ns	Wilcoxon
Verrucomicrobia	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,3578	1	0,358	ns	Wilcoxon
Actinobacteria	Abundance	ЦП	ЦП + ГЦК	0,04444	0,22	0,044	*	Wilcoxon

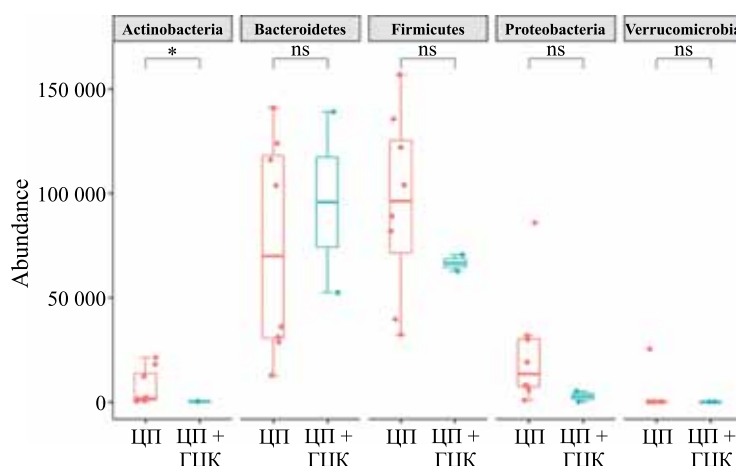


Рис. 2. График сравнения микробиомного состава кишечника у пациентов с ЦП и ЦП + ГЦК. У пациентов, перенесших ТП по поводу цирроза печени и цирроза печени + ГЦК, отмечается статистически достоверная разница по *Actinobacteria*. * – статистически достоверное отличие. Срок 2 – забор материала после трансплантации печени

Fig. 2. Comparison of microbiota composition in patients with liver cirrhosis and liver cirrhosis. Statistically significant difference in actinobacteria is observed in patients who underwent liver transplantation due to liver cirrhosis a and liver cirrhosis + HCC. * – a statistically significant difference. «Срок 2» – material collection after liver transplantation

нометрической разницы не наблюдалось у пациентов без острого клеточного отторжения (рис. 3).

Однако учитывая факт пилотного характера нашего исследования, основанного на предварительно небольшой когорте больных, можно предположить, что при исследовании крупной когорты пациентов результаты позволят ответить на многие вопросы, связанные с этиологией и патогенезом развития острого клеточного отторжения трансплантатов органов, определив тем самым «точки приложения усилий» на пути коррекции этого тяжелого осложнения.

В то же время мы не можем считать наши данные достаточно сопоставимыми с перечисленными выше исследованиями в силу слишком малой выборки, отсутствия в когорте пациентов с циррозом печени, вызванным NAFLD и/или осложненными развитием ACLF-синдрома, при которых влияние микробиома и печеночно-интестинальной оси изучено и доказано. Однако полученные нами результаты могут считаться многообещающими и указывают на чрезвычайно большую значимость дальнейших исследований в этой области как в академическом, так и в практическом отношении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вклад gut liver axis в развитие инфекционных осложнений

Доказано, что инфекционные осложнения являются лидирующей причиной смертности после трансплантации печени (ТП). При этом наиболее часто встречающимися осложнениями являются внутрибрюшная инфекция, первичная бактериемия и посттрансплантационная пневмония, а наиболее часто выявляемыми микроорганизмами – стафилококки, энтерококки и кишечная палочка. В свою очередь, высокий MELD, билиодигестивный анастомоз, наличие инфекций перед трансплантацией также являются известными прогностическими факторами риска развития данного вида осложнений после ТП [11–15]. К тому же колонизация бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и выраженность иммуносупрессивной терапии после ТП существенно отягощают прогноз общей выживаемости и выживаемости трансплантата [13, 16–20]. Учитывая тот факт, что печень постоянно подвергается воздействию бактериальных продуктов микроби-

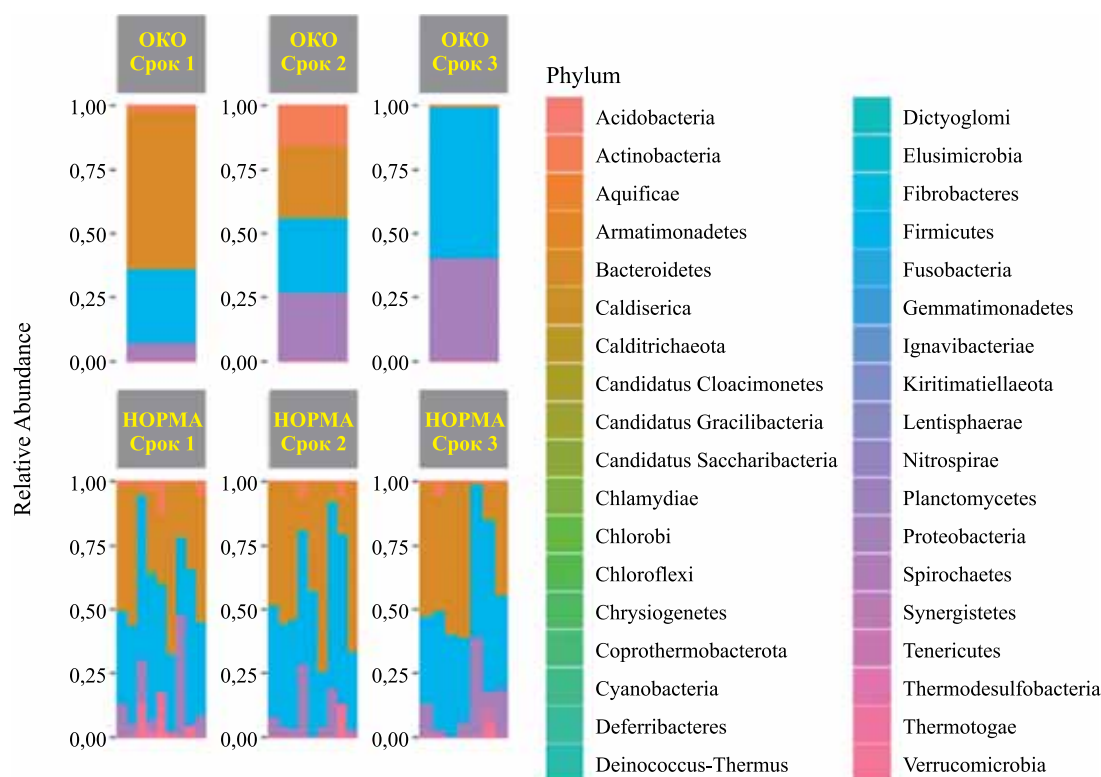


Рис. 3. Микробиомный состав кишечника у пациентов с развившимся ОКО и благополучным посттрансплантационным периодом. «ОКО» – острое клеточное отторжение; «Срок 1» – забор материала до ОТП; «Срок 2» – забор материала на 3-и сутки после ОТП; «Срок 3» – забор материала на 10-й день после ОТП. Отмечается выраженное отличие микробиомной палитры у пациента до трансплантации печени и после

Fig. 3. Microbiota composition in patients with acute cellular rejection episode and a successful posttransplant period. «ОКО» – acute cellular rejection; «Срок 1» – material collection before liver transplantation; «Срок 2» – material collection on the 3rd day after liver transplantation; «Срок 3» – material collection on the 10th day after liver transplantation. There is a marked difference in the microbiome palette in patients before and after liver transplantation

омного происхождения кишечника, которое реализуется за счет анатомической и физиологической связи кишечника и печени, осуществляемой посредством портальной венозной системы и желчевыводящих путей, составляющих в своей совокупности ПИО. Становится ясно, что ПИО вносит весомый вклад в развитие перечисленных осложнений и факторов риска [11, 12, 21]. Все большее подтверждение тому можно найти в исследованиях последних лет, указывающих на бактериальные комменсалы и продукты бактериального комменсализма, такие как РAMPs, которые могут свободно перемещаться из просвета кишечника в печень на фоне компрометированного патологическим процессом организма, запуская тем самым каскад иммунных и провоспалительных реакций [22, 23]. Изменение баланса регуляции иммунного ответа, известное как синдром иммунной дисфункции, ассоциированной с циррозом печени, хорошо изучено сегодня у пациентов, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени. Указанная альтерация адаптивных иммунных процессов приводит к снижению способности организма выводить цитокины, бактерии и липополисахариды из общего кровотока, негативно сказываясь на репаративных характеристиках организма [12, 22, 24–26]. В то же время миграция моноцитов, хемотаксис и бактериальный фагоцитоз у пациентов с циррозом печени значительно снижены по сравнению со здоровой популяцией, а у пациентов с ACLF-синдромом отмечается снижение экспрессии антигенпрезентирующих молекул HLA-DR на моноцитах, что может приводить к снижению активации моноцитов и секреции цитокинов. В экспериментальных моделях у мышей микробная транслокация индуцировала продукцию интерферона I типа, что приводило к выработке миелоидными клетками интерлейкина-10, последующей потере контроля над инфекционным агентом и более высокой смертностью экспериментальных животных [27–29]. В то же время количество работ, посвященных проблеме изменения иммунного ответа в контексте ПИО, у пациентов, перенесших трансплантацию печени, очень невелико, однако результаты данных исследований позволяют существенно увеличить представление о вкладе кишечного микробиома в развитие посттрансплантационных осложнений. Так, Wu et al. наблюдали высокие уровни экспрессии эндотоксина и IL-6 в плазме крови среди пациентов с циррозом печени, при этом результаты исследования по многим параметрам коррелировали со специфическими фенотипами кишечной микробиоты. В данном исследовании ТП позволила восстановить кишечный микробиом, а также снизить уровни эндотоксина и IL-6 в плазме крови, которые были напрямую связаны с частотой развития инфекционных осложнений после ТП [30]. Кроме того, в одном из наиболее значимых недавних исследований, про-

веденном в Университетской клинике Киото [31], авторы, по результатам проспективного исследования, установили статистически значимую разницу микробиомной карты у пациентов с развившейся бактериальной инфекцией после перенесенной ТП в сравнении с группой контроля. Так, у пациентов с развившейся бактериемией индекс Шеннона был значительно ниже на момент развития контаминации кровотока по сравнению с претрансплантационным периодом ($p = 0,026$). К тому же в посттрансплантационном периоде индекс Шеннона был также ниже у пациентов с бактериемией по сравнению с пациентами без нее ($p = 0,040$).

В том же исследовании авторы определили статистически достоверное различие в отношении индекса Шеннона у пациентов с развившимся острым клеточным отторжением печеночного трансплантата.

Таким образом, можно предположить, что восстановление микробиома в посттрансплантационном периоде может существенно снизить риски развития инфекций за счет уменьшения транслокации микробов и последующего воспаления. Кроме того, учитывая работы, посвященные иммунному ответу и иммунной регуляции процессов, происходящих в рамках ПИО, не исключено что более глубокое понимание функционирования «виртуального органа» позволит пролить свет и на многие нерешенные вопросы, сопряженные как с частотой инфекционных осложнений, так и с частотой отторжения трансплантата печени.

В целом, несмотря на то что это многообещающая область, в настоящее время доступно лишь несколько источников, касающихся модуляции иммунного ответа микробиомом, а стратификация триггерных механизмов и систематизация факторов риска являются актуальной задачей, стоящей перед современной трансплантологией [30, 32].

Бактериальные патоген-ассоциированные паттерны и иммунный ответ

Важным свидетельством тесной взаимосвязи иммунного ответа и транслокации кишечного микробиома в рамках ПИО служит активация TLR-рецепторов, которые являются аналогами рецепторов распознавания различных антигенных паттернов у млекопитающих [12, 30, 33–39]. К тому же, по мнению Albilos et al., изменения функциональных возможностей микробиома кишечника, по всей видимости, имеют более актуальное значение в плане активации иммунного ответа, нежели изменение его состава [12]. В свою очередь, в качестве инфекционных паттернов кишечного микробиома выступают так называемые РAMPs, являющиеся продуктами микробного метаболизма, специфически продуцируемые только патогенами, в данном случае бактериями и вирусами, при этом под данным термином подразумевается большое

количество молекул, таких как липополисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты [34, 37, 38]. На сегодняшний день известно 13 типов толл-подобных рецепторов млекопитающих. У человека существует 10 толл-подобных рецепторов – от TLR1 до TLR10. При этом наибольшее значение в аспекте ПИО и микробиомного влияния на ткань печени играют TLR2, 4, 5, 9 [40]. TLR экспрессируются в клетках иммунной системы, а также в эпителиальных клетках и фибробластах, однако в отношении распознавания толл-подобными рецепторами патоген-ассоциированных паттернов или «TLR – PAMP» распознавания не все TLR-рецепторы играют одинаковую роль. К примеру, у пациентов, страдающих хроническими прогрессирующими заболеваниями печени, было обнаружено существенно меньшее количество TLR2 по сравнению со здоровой группой, в то же время у пациентов, страдающих хроническими вирусными гепатитами и NASH, количество экспрессированных TLR2 было существенно выше [41]. В отношении TLR3 многие авторы указывают на их защитную и противовоспалительную роль [40].

TLR4 избирательно распознают LPS, белки теплового шока, фибронектин или специфические белки оболочки вируса [42, 43]. Эта группа рецепторов является наиболее изученной в аспекте ПИО. Было отмечено существенное их повышение у тех пациентов с хроническими болезнями печени, в портальной крови которых было отмечено высокое содержание циркулирующих LPS [40, 44–46]. Кроме того, на множестве экспериментальных моделей была доказана взаимосвязь TLR4-рецепторов и фиброза печени. Так, у экспериментальных мышей MyD88-NF- κ B опосредованная активация TLR4 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию α -SMA, TIMP1 и TGF- β , а также сопряжена с нарушениями архитектуры экстрацеллюлярного матрикса [40, 47].

В свою очередь, TLR5 являются менее изученными, однако известна их проективная роль в патогенезе NASH, в то же время инфильтрация брюшины флагелином, являющимся лигандным для TLR5, стимулирует массивную экспрессию интерлейкинов, нейтрофильную и макрофагальную инфильтрацию печени [48]. Большое количество экспериментальных исследований посвящено TLR7, полностью спектр их функций по-прежнему является предметом дискуссий и обсуждений, однако известна их роль в развитии как NASH, так и других хронических прогрессирующих заболеваний печени. Наличие указанных заболеваний всегда сопряжено с большим количеством экспрессированных TLR7, а также большим количеством продуцирования SMA и коллагена 1-го типа [49].

TLR9, по всей видимости, имеют большую значимость у пациентов, страдающих хроническим

повреждением печени, вызванным алкогольным злоупотреблением, что было доказано множеством экспериментальных моделей. Также была доказана их роль в развитии и прогрессировании NASH [40].

Распознавание TLR-рецепторами PAMPs обычно приводит к активации сигнального каскада провоспалительного пути, который инициирует активацию генов, кодирующих высвобождение воспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления [23, 34, 50–53]. Данный механизм ответа является физиологическим и необходим для защиты от патогенов, однако чрезмерная или продолжительная его активация может вызывать функциональные и морфологические изменения, приводя к компенсаторному снижению активности иммунной системы при хронической патогенной стимуляции. Таким образом, формируется хроническая восприимчивость к некоторым инфекционным агентам [34]. К примеру, продолжительное воздействие грамотрицательной флоры, представленной LPS, может индуцировать толерантность к данному эндотоксину, что в последующем характеризуется ослабленной презентацией антигена, снижением экспрессии провоспалительных медиаторов и сверхэкспрессией противовоспалительных сигнальных молекул [51, 53].

Помимо PAMP TLR обладают способностью распознавания так называемых паттернов молекул, связанных с опасностью или Danger Associated Molecular Patterns – DAMP, которые происходят из клеток апоптотического разрушения, также играющих важную роль в иммунновоспалительном ответе [43].

Таким образом, транслокация PAMPs, в том числе в виде LPS и литехоевой кислоты в качестве стенок бактериальных клеток и DAMPs в виде фрагментов погибших бактерий, приводят к инициации взаимодействия различных клеток иммунной системы и выработке воспалительных цитокинов с последующими смежными реакциями на их высвобождение в системный кровоток [12, 33, 34, 37, 54, 55].

К тому же равновесие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может сдвигать течение основного заболевания в сторону прогрессирования или регенерации у пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями печени [12, 33, 34, 55, 56–59].

Считается, что системное воспаление у пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению со здоровыми людьми вызвано транслокацией PAMP и DAMP в портальную и системную циркуляцию через нарушенный кишечный барьер [12, 23, 30, 34]. При этом физиологически медленный кровоток в синусоидах печени обеспечивает тесное и полное взаимодействие молекул кишечного происхождения с непаренхимными и паренхиматозными клетками печени и, что важно, с иммунными клетками [60]. Таким образом, индукция медиаторов воспалительного

ответа, формирующаяся за счет активной экспрессии цитокинов, играет важную роль в активации каскада профибротических и провоспалительных сигналов, способствующих дальнейшему ухудшению течения хронических заболеваний печени [12, 17, 26, 33, 34, 54]. В ответ на запущенный иммунный каскад в печень рекрутируются Т-клетки и дополнительные макрофаги, происходящие из моноцитов. Далее посредством TLR4, представленных на поверхности макрофагов, происходит распознавание бактериальных LPS, приводящее к активации синтеза фактора некроза опухолей α (TNF- α) [43, 51, 55]. В конечном итоге PAMP и/или DAMP создают провоспалительную среду, приводящую к повреждению гепатоцитов, активации клеток Ито и фиброзу печени. Именно этому пути сегодня придается большое значение в формировании осложнений после ТП, в частности, таких как инфекционные осложнения, острое и хроническое отторжение трансплантата, посттрансплантационный фиброз печени [11, 19, 23, 54]. Кроме того, значимость ПИО и кишечного микробиома в аспекте иммунного ответа дополнительно подчеркивается исследованиями, демонстрирующими связь между развитием ГЦК и хроническим воспалением печени, вызванным транслокацией микробиома, в частности развитию карциномы печени на фоне NASH [23, 61].

Печеночная регуляция микробиоты кишечника

Микробиоты кишечника и их продукты оказывают влияние на функционирование печени посредством воздействия на иммунные реакции, происходящие в ней. Концепция ПИО подразумевает и обратный путь – путь воздействия на микробиом, колонизирующий кишечник. Данная регуляция в полной мере отражает двунаправленность концепции ПИО [12, 55, 57, 62]. Таким образом, печень «очерчивает» микробиоту кишечника посредством высвобождения IgA и желчи.

Как известно, в составе последней содержатся желчные кислоты, синтезируемые в печени из холестерина. Данные кислоты оказывают прямое воздействие на кишечную флору, вызывая повреждение мембран и нарушая функции белков и ДНК, бактерий. В свою очередь, желчные кислоты метаболизируются в кишечнике микробиотой, с образованием вторичных желчных кислот, активирующих специфические рецепторы, в частности ядерный рецептор фарнезоида X (FXR) и рецептор желчных кислот, связанных с G-белком – Gpr119 (также называемых TGR5). Эти рецепторы регулируют многочисленные иммунологические и метаболические пути в организме хозяина, которые могут также косвенно влиять на кишечную микробиоту [8, 11, 12, 57].

В свою очередь, состав желчных кислот может косвенно регулироваться микробиотой посредством

сигнального пути Myd88, изменяющих профиль желчных кислот [40, 63]. В результате прямого или косвенного механизмов влияния на состав желчных кислот может меняться и состав микробиоты кишечника. Так, к примеру, может уменьшаться количество бактероидов и увеличиваться количество фирмикутов [7, 64]. В качестве другого примера можно привести подавление роста *Clostridium difficile* за счет изменения регуляции выработки вторичных желчных кислот. Печень является важным источником продукции IgA, который транспортируется в кишечник посредством желчных путей. В свою очередь, IgA важен для контроля микробиоты кишечника в количественном отношении, а также защиты слизистого слоя кишечника [65, 66]. Доказано, что нарушение продукции IgA приводит к значительному увеличению биомассы анаэробных микробов в тонком кишечнике. Кроме того, интересным представляется факт того, что переход к взрослой микробиоте также контролируется IgA, что было доказано соответствующими исследованиями [64, 67]. В частности, мыши, лишенные IgA, демонстрируют стойкую колонизацию γ -протеобактериями, которые обычно присутствуют у новорожденных, но теряются у взрослых [67]. Продолжительное присутствие этих бактерий может индуцировать провоспалительные цитокины в толстой кишке и усиливать воспаление кишечника [68].

Поскольку желчные кислоты и микробиом взаимно влияют друг на друга, очевидно, что снижение секреции желчных кислот в кишечник, наблюдаемое, например, при циррозе печени, способствует тяжелому дисбактериозу с формированием множества патобионтов [12, 65]. По мере прогрессирования цирроза печени изменения микробиоты вызывают развитие воспалительных явлений кишечника, повреждение кишечного барьера, и как следствие, инициацию воспалительных явлений печени, что, в свою очередь, еще больше подавляет секрецию желчных кислот. Кроме того, снижение кишечником передачи сигналов посредством FXR нарушает функцию кишечного барьера за счет уменьшения толщины слизистой оболочки и синтеза антибактериального белка, что приводит к повреждениям кишечного барьера [8, 12].

Микробиом и отторжение трансплантата

На сегодняшний день известно, что иммунная система является своеобразным «мостом» для поддержания симбиотических отношений между микробиомом и хозяином. Как описывалось выше, микробиота кишечника до некоторой степени модулирует иммунную систему хозяина, а иммунная система оказывает обратное влияние на состав микробиоты кишечника [63, 69]. В свою очередь, лимфоидная

ткань кишечника, представленная Т- и В-лимфоцитами, антигенпредставляющими клетками и многими другими, играет важную роль в системных и местных иммунных ответах [23, 41, 57]. Известно также, что микробиота активно формирует системный иммунный ответ хозяина [2, 57, 70, 71]. Дендритные клетки мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы, где они представляют антигены, чтобы стимулировать производство эффекторных Т-лимфоцитов [23, 63]. Указанные механизмы играют немаловажную роль после ТП, особенно на фоне ишемически реперфузионного повреждения печени (ИРП) [23, 69]. В то же время следует учитывать тот факт, что ИРП печени в той или иной степени всегда присутствует после перенесенной ТП [73, 74].

Так, ИРП приводит к паренхиматозным метаболическим нарушениям и гибели гепатоцитов, высвобождая DAMPs, которые, сигнализируя через TLR, активируют врожденные иммунные клетки (в том числе клетки Купфера). Последующая реперфузия усиливает этот провоспалительный врожденный иммунный ответ, который при дальнейшем сохранении может оказывать косвенное влияние на адаптивный иммунный ответ [74].

Известно, что тяжесть ИРП после ТП прогнозирует раннюю дисфункцию аллотрансплантата, вероятность развития осложнений, а также долгосрочную выживаемость трансплантата [75–80]. В то же время тяжесть ИРП, по мнению ряда ученых, имеет особое значение для изучения воздействия микробиома кишечника на врожденный иммунитет в раннем посттрансплантационном периоде [78, 81, 82]. Так, в одном исследовании было показано, что введение пробиотиков, в частности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, улучшает тяжесть течения ИРП за счет снижения уровней эндотоксинов в плазме и восстановления функции кишечного барьера [82]. Кроме того, в экспериментах на крысах предварительное ишемическое preconditionирование печени (короткие периоды ишемии-реперфузии для кондиционирования ткани для более продолжительного IRI) восстанавливает микробный состав кишечника и уменьшает ИРП, в частности увеличивая количество *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Clostridiales*, с уменьшением протеобактерий [82]. Кроме того, SCFA являются мощными иммуномодуляторами и могут ингибировать активацию макрофагов, являющихся критически значимыми медиаторами ИРП, при этом внутривенное введение бутирата уменьшает тяжесть ИРП [73].

Также было показано, что FXR-опосредованная передача сигналов желчных кислот влияет на тяжесть ИРП посредством восстановления бактериального состава, принимающего участие в синтезе вторичных желчных кислот. Данный факт может рассматриваться как потенциальная идея влияния

на тяжесть ИРП посредством обетихолиевой и литохолиевой кислот [83]. Однако на сегодняшний день мы не нашли опубликованных доказательств этому или больших исследований, посвященных данному вопросу.

Также было доказано, что микробиом может влиять на адаптивный иммунитет, а изменение микробиоты кишечника связано с риском развития острого клеточного отторжения (ОКО) [10, 84]. Интересно, что ранние научные работы, посвященные этому вопросу, не подтвердили связи микробиоты с частотой ОКО. На наш взгляд, это связано с ограниченностью данных исследований применением лекарственных препаратов, влияющих непосредственно на характеристики микробиома. В частности, эти исследования были посвящены связи деконтаминации кишечника, применения пре- и пробиотиков и их связь с развитием ОКО [81]. При этом не рассматривалась взаимосвязь микробиома и ОКО с позиции ПИО.

В свою очередь, множество современных экспериментальных исследований смогли установить достоверную взаимосвязь между микробиомным составом кишечника и частотой развития ОКО [85–87]. Так, Ren et al. продемонстрировали резкое изменение состава микробиома кишечника у крыс, у которых развилось ОКО печени в сравнении с группой без ОКО. При этом оценка проводилась на 3-й и 7-й день после трансплантации (дни наиболее критичные для ОКО) [10]. В других оригинальных исследованиях была доказана взаимосвязь дисбиоза с риском развития ОКО у пациентов, перенесших ТП. Так, у пациентов с развившимся ОКО наблюдали изменения в следующих бактериальных семействах: *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* и *Bifidobacteriaceae*, с уменьшением энтерококковых, лактобацилловых, клостридиевых, руминококковых и пептострептококковых.

В свою очередь, в нашем собственном наблюдении у двух пациентов в ближайшем послеоперационном периоде развилось острое отторжение трансплантата. Конечно, небольшое количество наблюдений делает невозможным проведение качественного сопоставительного статистического анализа. В то же время сегодня все больше теоретических и экспериментальных исследований указывают на потенциальную значимость микробиомного состава кишечника в патогенезе развития острого клеточного отторжения трансплантата печени [10, 83, 84]. В этой связи многообещающими представляются нам полученные результаты картирования микробиомной палитры у пациентов с развившимся острым клеточным отторжением трансплантата.

Так, перечисленные исследования, в том числе наши собственные наблюдения, указывают на возможность изменения лечебных подходов в тактике ведения пациентов после ТП. Перспективными счи-

таются варианты лечения ОКО с применением пребиотиков, влияние которых на ОКО было оценено в метаанализе 3 рандомизированных контролируемых исследований. Все указанные тактики включали в себя исследование применения лактобацилл в виде пробиотиков у пациентов после ТП [88–90]. И хотя была отмечена некоторая разница в частоте развития ОКО, статистической значимости авторами отмечено не было. В то же время известно, что в настоящий период множество работ уже зарегистрировано в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все вышеизложенное, становится очевидно, что ПИО играет критически важную роль в течении и прогрессировании многих заболеваний печени, а в ряде случаев, возможно, выступает в роли инициального механизма этиологической детерминированности тех или иных заболеваний. В свою очередь, также известно, что кишечный микробиом является ключевым звеном функционирования этого «виртуального органа». Так, была доказана роль ПИО в развитии NAFLD и NASH, не вызывает сомнения вклад указанной оси в ухудшении состояния пациентов с ACLF, многочисленные работы указывают на подтвержденную роль оси в развитии инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ТП [91–96]. Кроме того, доказано влияние ПИО на некоторые иммунно-воспалительные процессы. В то же время и влияние самой печени на формирование «архитектуры кишечного микробиома» не вызывает сегодня никаких сомнений [97, 98]. В этой связи многочисленные научные работы последних лет посвящены именно изучению влияния ПИО и кишечной микробиоты на течение тех или иных процессов в организме, в том числе и осложнений, связанных с иммунным ответом и бактериальной инфекцией после ТП. Данные исследования стали возможны благодаря применению 16S rRNA профилированию микробиома посредством секвенирования нового поколения (next generation sequencing, или NGS) и представляют собой группу методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания ее первичной структуры [95, 96, 99, 100]. Технология методов секвенирования нового поколения позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, в данном случае микробиома кишечника [101–105]. Полученная нуклеотидная картина позволяет определить взаимосвязь той или иной структуры микробиома с частотой тех или иных осложнений, возникших в послеоперационном периоде, а также углубит наше понимание патофизиологии этих осложнений. В свою очередь, полученные результаты помогут не только охарактеризовать предикторы и факторы риска развития бактериальной инфекции и эпизодов отторжения, но

и сформировать совершенно новый подход к лечебной тактике тех или иных осложнений, в том числе за счет формирования микробиота-ориентированной фармакотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Volta U, Bonazzi C, Bianchi FB, Baldoni AM, Zoli M, Pisi E. IgA antibodies to dietary antigens in liver cirrhosis. *Ric Clin Lab*. 1987 Jul-Sep; 17 (3): 235–242. doi: 10.1007/BF02912537. PMID: 3671996.
2. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17; 20 (2): 395. doi: 10.3390/ijms20020395. PMID: 30658519; PMCID: PMC6358912.
3. Tilg H, Burcelin R, Tremaroli V. Liver tissue microbiome in NAFLD: next step in understanding the gut-liver axis? *Gut*. 2020 Aug; 69 (8): 1373–1374. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320490. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060128.
4. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (29): 5314–5324. PMID: 23432669.
5. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P et al. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship with Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160 (1): 206–218. e13. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.054. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32941879.
6. Lee GH. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2015 Oct; 9 (4): 520–526. doi: 10.1007/s12072-015-9626-0. Epub 2015 May 28. PMID: 26016460.
7. Стома ИО. Микробиом человека; Белорус. гос. мед. ун-т, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Минск: Доктор Дизайн, 2018; 122. Stoma IO. Mikrobiom cheloveka; Belorus. gos. med. un-t, Min. nauch.-prakt. centr hirurgii, transplantologii i gematologii. Minsk: Doktor Dizajn, 2018; 122.
8. Blesl A, Stadlbauer V. The Gut-Liver Axis in Cholestatic Liver Diseases. *Nutrients*. 2021 Mar 21; 13 (3): 1018. doi: 10.3390/nu13031018. PMID: 33801133; PMCID: PMC8004151.
9. Wang P, Chen K. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020 Jun; 9 (3): 345–347. doi: 10.21037/hbsn.2019.10.34. PMID: 32509825; PMCID: PMC7262609.
10. Xie Y, Luo Z, Li Z, Deng M, Liu H, Zhu B et al. Structural shifts of fecal microbial communities in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*.

- 2012 Aug; 64 (2): 546–554. doi: 10.1007/s00248-012-0030-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22430504.
11. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, Palomba E, Castelli V, Renisi G et al. The Interplay between Gut Microbiota and the Immune System in Liver Transplant Recipients and Its Role in Infections. *Infect Immun*. 2021 Oct 15; 89 (11): e0037621. doi: 10.1128/IAI.00376-21.
12. Albillos A, Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar; 72 (3): 558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
13. Kim S-I. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20 (20): 6211–6220. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6211. PMID: 24876741; PMCID: PMC4033458.
14. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 322–327.
15. Lin M, Mah A, Wright A. Infectious complications of liver transplantation. *AME Medical Journal*. 2018; 3 (1). Retrieved from <https://amj.amegroups.com/article/view/4228>.
16. Хлебникова ЕП, Чжао АВ. Инфекционные осложнения у пациентов, подвергшихся пересадке печени. *Трансплантология*. 2011; (2–3): 57–62. Hlebnikova EP, Chzhao AV. Infekcionnye oslozhneniya u pacientov, podvergsihhsja peresadke pecheni. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011; (2–3): 57–62. (In Russ.).
17. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. 2014; 23: 317–326. doi: 10.1007/s13546-014-0888-7.
18. Pedersen MR, Choi M, Brink JA, Seetharam AB. Pre-transplant factors and & associations with postoperative respiratory failure, ICU length of stay, and short-term survival after liver transplantation in a high MELD population. *J Transplant*. 2016; 2016: 6787854.
19. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg*. 2014; 259: 1186–1194.
20. Chen C, Yang D, Gao S, Zhang Y, Chen L, Wang B et al. Development and performance assessment of novel machine learning models to predict pneumonia after liver transplantation. *Respir Res*. 2021 Mar 31; 22 (1): 94. doi: 10.1186/s12931-021-01690-3. PMID: 33789673; PMCID: PMC8011203.
21. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K et al. Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation*. 2020 Sep; 104 (9): 1943–1951. doi: 10.1097/TP.0000000000003372.
22. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020 Jun; 30 (6): 492–506. doi: 10.1038/s41422-020-0332-7. Epub 2020 May 20. PMID: 32433595; PMCID: PMC7264227.
23. Yang X, Lu D, Zhuo J, Lin Z, Yang M, Xu X. The Gut-liver Axis in Immune Remodeling: New insight into Liver Diseases. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (13): 2357–2366. Published 2020 Jun 23. doi: 10.7150/ijbs.46405.
24. Ait Faqih S, Guebre-Egziabher F. Microbiote en transplantation d'organe solide. *Le Courrier de la Transplantation*. 2016 avril-mai-juin; XVI (2): 66–69.
25. Acharya C, Sahingur SE. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*. 2017 Oct 5; 2 (19): e94416. doi: 10.1172/jci.insight.94416. PMID: 28978799; PMCID: PMC5841881.
26. Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis, and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int*. 2018 Feb; 12 (Suppl 1): 24–33. doi: 10.1007/s12072-017-9798-x. Epub 2017 May 26. PMID: 28550391; PMCID: PMC6876989.
27. Hackstein CP, Assmus LM, Welz M, Klein S, Schwandt T, Schultze J et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis. *Gut*. 2017; 66: 507–518. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311224>.
28. Zigmond E, Bernshtein B, Friedlander G, Walker CR, Yona S, Kim KW et al. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity*. 2014 May 15; 40 (5): 720–733. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.012. Epub 2014 May 1. PMID: 24792913.
29. Zhang Y, Xie B, Chen X, Zhang J, Yuan S. A key role of gut microbiota-vagus nerve/spleen axis in sleep deprivation-mediated aggravation of systemic inflammation after LPS administration. *Life Sci*. 2021 Jan 15; 265: 118736. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118736. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176177.
30. Wu Y, Wang M, Zhu Y, Lin S. Serum interleukin-6 in the diagnosis of bacterial infection in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct; 95 (41): e5127. doi: 10.1097/MD.0000000000005127. PMID: 27741137; PMCID: PMC5072964.
31. Kato K, Nagao M, Miyamoto K, Oka K, Takahashi M, Yamamoto M. Longitudinal Analysis of the Intestinal Microbiota in Liver Transplantation. *Transplant Direct*. 2017 Mar 10; 3 (4): e144. doi: 10.1097/TXD.0000000000000661. PMID: 28405600; PMCID: PMC5381737.
32. Schwenger KJ, Clermont-Dejean N, Allard JP. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep*. 2019 Jul 31; 1 (3): 214–226. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004. PMID: 32039372; PMCID: PMC7001555.
33. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 May 1; 312 (5): G413–G419. doi: 10.1152/ajpgi.00361.2016. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232456; PMCID: PMC5451561.
34. Bawa M, Saraswat VA. Gut-liver axis: role of inflammasomes. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Jun; 3 (2): 141–149. doi: 10.1016/j.jceh.2013.03.225. Epub 2013 Apr 15. PMID: 25755488; PMCID: PMC4216435.
35. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011; 3: 637–682.

36. *Palmlblad J.* The role of granulocytes in inflammation. *Scand J Rheumatol.* 1984; 13: 163–172.
37. *Fujiwara N, Kobayashi K.* Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4: 281–286.
38. *Anderson CF, Mosser DM.* A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage. *J Leukoc Biol.* 2002; 72: 101–106.
39. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages. *Nat Rev.* 2003; 3: 23–35.
40. *Chen D, Le TH, Shahidipour H, Read SA, Ahlenstiel G.* The Role of Gut-Derived Microbial Antigens on Liver Fibrosis Initiation and Progression. *Cells.* 2019; 8 (11): 1324. Published 2019 Oct 27. doi: 10.3390/cells8111324.
41. *Stärkel P, De Saeger C, Strain AJ, Leclercq I, Horsmans Y.* NFκB, cytokines, TLR3 and 7 expressions in human end-stage HCV and alcoholic liver disease. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40: 575–584. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02295.x.
42. *Miao EA, Mao DP, Yudkowsky N.* Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 3076–3080.
43. *Kubicek-Sutherland JZ, Vu DM, Noormohamed A, Mendez HM, Stromberg LR, Pedersen CA et al.* Direct detection of bacteremia by exploiting host-pathogen interactions of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Sci Rep.* 2019 Apr 17; 9 (1): 6203. doi: 10.1038/s41598-019-42502-5. PMID: 30996333; PMCID: PMC6470174.
44. *Byun JS, Suh YG, Yi HS, Lee YS, Jeong WI.* Activation of toll-like receptor 3 attenuates alcoholic liver injury by stimulating Kupffer cells and stellate cells to produce interleukin-10 in mice. *J Hepatol.* 2013 Feb; 58 (2): 342–349. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.016.
45. *Aragonès G, Colom-Pellicer M, Aguilar C, Guiu-Jurado E, Martínez S, Sabench F et al.* Circulating microbiota-derived metabolites: A «liquid biopsy»? *Int J Obes.* 2020 Apr; 44 (4): 875–885. doi: 10.1038/s41366-019-0430-0.
46. *Queck A, Carnevale R, Uschner FE, Schierwagen R, Klein S, Jansen C et al.* Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS. *Gut.* 2020 Aug; 69 (8): 1535–1536.
47. *Dattaroy D, Seth RK, Sarkar S, Kimono D, Albadrani M, Chandrashekar V et al.* Sparstolonin B (SSnB) attenuates liver fibrosis via a parallel conjugate pathway involving P53-P21 axis, TGF-beta signaling and focal adhesion that is TLR4 dependent. *Eur J Pharmacol.* 2018 Dec 15; 841: 33–48. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.08.040.
48. *Xiao Y, Liu F, Yang J, Zhong M, Zhang E, Li Y et al.* Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice. *Cell Mol Immunol.* 2015; 12: 729–742. doi: 10.1038/cmi.2014.110.
49. *Massey VL, Qin L, Cabezas J, Caballeria J, Sancho-Bru P, Bataller R et al.* TLR7-let-7 Signaling Contributes to Ethanol-Induced Hepatic Inflammatory Response in Mice and in Alcoholic Hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018 Nov; 42 (11): 2107–2122. doi: 10.1111/acer.13871.
50. *Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar-Apr; 34 (2): 327–331. doi: 10.23812/CONTI-E. PMID: 32171193.
51. *Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C.* The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients.* 2018 Nov 2; 10 (11): 1618. doi: 10.3390/nu10111618. PMID: 30400131; PMCID: PMC6266803.
52. *Juhas U, Ryba-Stanislawowska M, Szargiej P, Myśliwska J.* Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Apr 22; 69: 496–502. doi: 10.5604/17322693.1150133. PMID: 25983288.
53. *Scheenstra MR, van Harten RM, Veldhuizen EJA, Haagsman HP, Coorens M.* Cathelicidins Modulate TLR-Activation and Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Jun 9; 11: 1137. doi: 10.3389/fimmu.2020.01137. PMID: 32582207; PMCID: PMC7296178.
54. *Møller DL, Sørensen SS, Wareham NE, Rezahosseini O, Knudsen AD, Knudsen JD et al.* Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infectious Diseases.* 2021; 21: 541. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06224-2>.
55. *Ohtani N, Kawada N.* Role of the Gut-Liver Axis in Liver Inflammation, Fibrosis, and Cancer: A Special Focus on the Gut Microbiota Relationship. *Hepatol Commun.* 2019; 3 (4): 456–470. Published 2019 Mar 1. doi: 10.1002/hep4.1331.
56. *Lee EY, Lee MW, Wong GCL.* Modulation of toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Apr; 88: 173–184. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.002. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29432957; PMCID: PMC6087683.
57. *De Muynck K, Vanderborght B, Van Vlierberghe H, Devisscher L.* The Gut-Liver Axis in Chronic Liver Disease: A Macrophage Perspective. *Cells.* 2021 Oct 30; 10 (11): 2959. doi: 10.3390/cells10112959. PMID: 34831182; PMCID: PMC8616442.
58. *Kronsten VT, Tranah TH, Pariante C, Shawcross DL.* Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021 Nov 17: S0168-8278(21)02180-2. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.008. Epub ahead of print. PMID: 34800610.
59. *Marra F, Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018 Feb; 68 (2): 280–295. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.014. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29154964.
60. *Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly.* Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2016 May; 13 (3): 267–276.
61. *Yu LX, Schwabe RF.* The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 527–539.

62. Liu D, Cao S, Zhou Y, Xiong Y. J Recent advances in endotoxin tolerance. *Cell Biochem.* 2019 Jan; 120 (1): 56–70.
63. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8; 81 (4): e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746.
64. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography. *Nature.* 2012; 486: 222–227. doi: 10.1038/nature11053.
65. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Lombar R, Schnabl B et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul; 15 (7): 397–411. doi: 10.1038/s41575-018-0011-z. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 May 21; PMID: 29748586; PMCID: PMC6319369.
66. Inamine T, Schnabl B. Immunoglobulin A and liver diseases. *J Gastroenterol.* 2018; 53 (6): 691–700. doi: 10.1007/s00535-017-1400-8.
67. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005 Jan; 5 (1): 125–130. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00649.x. PMID: 15636620.
68. Mirpuri J, Raetz M, Sturge CR, Wilhelm CL, Benson A, Savani RC et al. Proteobacteria-specific IgA regulates maturation of the intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2014; 5: 28–39. doi: 10.4161/gmic.26489.
69. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends in immunology.* 2014; 35: 507–517.
70. Spencer SP, Fragiadakis GK, Sonnenburg JL. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity.* 2019; 51 (2): 225–239. doi: 10.1016/j.immuni.2019.08.002.
71. Chen WLK, Edington C, Suter E, Yu J, Velazquez JJ, Velazquez JG et al. Integrated gut/liver microphysiological systems elucidates inflammatory inter-tissue crosstalk. *Biotechnol Bioeng.* 2017 Nov; 114 (11): 2648–2659. doi: 10.1002/bit.26370. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28667746; PMCID: PMC5614865.
72. Bozward AG, Ronca V, Osei-Bordom D, Oo YH. Gut-Liver Immune Traffic: Deciphering Immune-Pathogenesis to Underpin Translational Therapy. *Front Immunol.* 2021; 12: 711217. Published 2021 Aug 25. doi: 10.3389/fimmu.2021.711217.
73. Kriss M, Verna EC, Rosen HR, Lozupone CA. Functional Microbiomics in Liver Transplantation: Identifying Novel Targets for Improving Allograft Outcomes. *Transplantation.* 2019; 103 (4): 668–678. doi: 10.1097/TP.0000000000002568.
74. Щерба АЕ, Коротков СВ, Минов АФ, Слободин ЮВ, Савчук ММ., Дзядзько АМ и др. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; 15 (1): 39–44. Shcherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin YV, Savchuk MM, Dzyadzhko AM et al. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013; 15 (1): 39–44. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-39-44>.
75. Rao J, Cheng F, Zhou H, Yang W, Qiu J, Yang C et al. Nogo-B is a key mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. *Redox Biol.* 2020 Oct; 37: 101745. doi: 10.1016/j.redox.2020.101745. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33099216; PMCID: PMC7582106.
76. Romanque UP, Uribe MM, Videla LA. Mecanismos moleculares en el daño por isquemia-reperfusión hepática y en el preacondicionamiento isquémico [Molecular mechanisms in liver ischemic-reperfusion injury and ischemic preconditioning]. *Rev Med Chil.* 2005 Apr; 133 (4): 469–476. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872005000400012. Epub 2005 Jun 8. PMID: 15953956.
77. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 906965. doi: 10.1155/2014/906965. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24799983; PMCID: PMC3995148.
78. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. *Liver Transpl.* 2020 Aug; 26 (8): 1034–1048. doi: 10.1002/lt.25779. PMID: 32294292.
79. Xia VW, Worapot A, Huang S, Dhillon A, Gudzenko V, Backon A et al. Postoperative atrial fibrillation in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2015; 15: 687–694.
80. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl.* 2015; 21: 38–46.
81. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl.* 2015 Apr; 21 (4): 487–499. doi: 10.1002/lt.24072. PMID: 25545865.
82. Lu L, Zhou H, Ni M, Wang X, Busuttil R, Kupiec-Weglinski J et al. Innate Immune Regulations and Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation.* 2016 Dec; 100 (12): 2601–2610. doi: 10.1097/TP.0000000000001411. PMID: 27861288; PMCID: PMC5141614.
83. Bajaj JS, Kakiyama G, Cox JJ, Nittono H, Takei H, White M et al. Alterations in gut microbial function following liver transplant. *Liver Transpl.* 2018 Jun; 24 (6): 752–761.
84. Xing HC, Li LJ, Xu KJ, Shen T, Chen YB, Sheng JF et al. Protective role of supplement with foreign Bifidobacterium and Lactobacillus in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr; 21 (4): 647–656. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04306.x. PMID: 16677148.

85. Xie Y, Chen H, Zhu B, Qin N, Chen Y, Li Z et al. Effect of intestinal microbiota alteration on hepatic damage in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*. 2014 Nov; 68 (4): 871–880. doi: 10.1007/s00248-014-0452-z. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25004996.
86. Xie Y, Luo Z, Li Z, Deng M, Liu H, Zhu B et al. Structural shifts of fecal microbial communities in rats with acute rejection after liver transplantation. *Microb Ecol*. 2012 Aug; 64 (2): 546–554. doi: 10.1007/s00248-012-0030-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22430504.
87. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006; 15 (4): 558–562. PMID: 17077076.
88. Ren Z, Jiang J, Lu H, Chen X, He Y, Zhang H et al. Intestinal microbial variation may predict early acute rejection after liver transplantation in rats. *Transplantation*. 2014 Oct 27; 98 (8): 844–852. doi: 10.1097/TP.0000000000000334. PMID: 25321166; PMCID: PMC4206351.
89. Sawas T, Al Halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep; 13 (9): 1567–74. e3; quiz e143–4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.027. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044318.
90. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Jul 15; 74 (1): 123–127. doi: 10.1097/00007890-200207150-00021. PMID: 12134110.
91. Okubo H, Kushiyaama A, Nakatsu Y, Yamamotoya T, Matsunaga Y, Fujishiro M et al. Roles of Gut-Derived Secretory Factors in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Their Possible Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 8; 19 (10): 3064. doi: 10.3390/ijms19103064. PMID: 30297626; PMCID: PMC6213237.
92. Aragonès G, González-García S, Aguilar C, Richart C, Auguet T. Gut Microbiota-Derived Mediators as Potential Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Jan 2; 2019: 8507583. doi: 10.1155/2019/8507583. PMID: 30719448; PMCID: PMC6334327.
93. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016 Mar; 63 (3): 764–775. doi: 10.1002/hep.28356. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26600078; PMCID: PMC4975935.
94. Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011 Mar; 60 (3): 404–413. doi: 10.1016/j.metabol.2010.03.006. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20423748; PMCID: PMC2950914.
95. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *The American Journal of Pathology*. 2011; 178 (1): 175–186. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.026.
96. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Hannivoort R, Saccomanno S, Homan M, De Minicis S et al. Bile acids induce hepatic stellate cell proliferation via activation of the epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128 (4): 1042–1055. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.007. PMID: 15825085.
97. Greenhalgh K, Meyer KM, Aagaard KM, Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environ Microbiol*. 2016; 18: 2103–2116. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13318>.
98. Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz JL, Jover R et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jan; 102: 188–202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27890642.
99. Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun; 46 (6): 556–560. doi: 10.1016/j.dld.2014.02.010. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631029.
100. Langille MG, Zaneveld J, Caporaso JG, McDonald D, Knights D, Reyes JA et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat Biotechnol*. 2013 Sep; 31 (9): 814–821. doi: 10.1038/nbt.2676. Epub 2013 Aug 25. PMID: 23975157; PMCID: PMC3819121.
101. Børsting C, Morling N. Next generation sequencing and its applications in forensic genetics. *Forensic Sci Int Genet*. 2015 Sep; 18: 78–89. doi: 10.1016/j.fsi-gen.2015.02.002. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25704953.
102. McGinn S, Gut IG. DNA sequencing – spanning the generations. *N Biotechnol*. 2013 May 25; 30 (4): 366–372. doi: 10.1016/j.nbt.2012.11.012. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23165096.
103. Cullum R, Alder O, Hoodless PA. The next generation: using new sequencing technologies to analyse gene regulation. *Respirology*. 2011 Feb; 16 (2): 210–222. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01899.x. PMID: 21077988.
104. Ruggles KV, Fenyö D. Next Generation Sequencing Data and Proteogenomics. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 926: 11–19. doi: 10.1007/978-3-319-42316-6_2. PMID: 27686803.
105. Halperin RF, Hegde A, Lang JD, Raupach EA. Improved methods for RNAseq-based alternative splicing analysis. *Sci Rep*. 2021 May 24; 11 (1): 10740. doi: 10.1038/s41598-021-89938-2. PMID: 34031440; PMCID: PMC8144374.

Статья поступила в редакцию 3.03.2022 г.
The article was submitted to the journal on 3.03.2022

ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В БОТКИНСКОЙ БОЛЬНИЦЕ. ОПЫТ 100 ОПЕРАЦИЙ

А.В. Шабунин^{1, 2}, И.П. Парфенов², М.Г. Минина¹, В.В. Бедин^{1, 2}, П.А. Дроздов¹,
О.Н. Левина¹, Г.С. Михайляни², И.В. Нестеренко¹, Д.А. Макеев¹, О.С. Журавель¹,
Н.А. Онгоев¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: представить анализ результатов 100 трансплантаций трупной печени, выполненных в Боткинской больнице с июля 2018-го по октябрь 2021 года. **Материалы и методы.** С июля 2018-го по октябрь 2021 года в хирургической клинике Боткинской больницы выполнено 100 ортотопических трансплантаций печени (ТП) от посмертного донора. Среди реципиентов было 58 мужчин (58%) и 42 женщины (42%). Средний возраст реципиентов составил $48,73 \pm 8,56$ (24–66) года. Средний MELD реципиентов составил $19,54 \pm 4,35$ (15–33). Основными показаниями к ТП явились: цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита (ХВГ) С – 52%, алиментарно-токсический цирроз – 20%, аутоиммунные заболевания печени и желчных протоков – 18%, ХВГ В – 7% и гепатоцеллюлярная карцинома – 3% случаев. За описываемый период были оценены 119 потенциальных доноров печеночного трансплантата. Средний возраст доноров составил $44,2 \pm 11,12$ (21–63) года. Медианы уровней натрия, АСТ, АЛТ и билирубина составили 141 (138–146) ммоль/л, 27 (20,7–47,4) ед/л, 25 (17–41,5) ед/л и 9,65 (6,42–13,7) мкмоль/л соответственно. Медиана жирового гепатоза трансплантата – 10 (5–15)%. В 99 случаях трансплантация печени выполнена по методике «piggy back», в одном случае – по классической методике с резекцией нижней полой вены. В 99 случаях был сформирован порто-портальный анастомоз «конец в конец», в одном – анастомоз воротной вены донорского органа с левой желудочной веной реципиента из-за наличия окклюзивного тромбоза воротной вены реципиента. Во всех случаях сформирован артериальный непрерывный анастомоз по типу «конец в конец». В 95 случаях сформирован холедохо-холедохоальный анастомоз по типу «конец в конец», в 5 – гепатикоеюноанастомоз по типу «конец в бок». **Результаты.** Медиана времени холодовой ишемии печеночных трансплантатов составила 312,5 (280–380) минуты. Среднее время оперативного вмешательства составило $488,91 \pm 65,34$ (95% ДИ: 475,9–501,9) минуты, медиана интраоперационной кровопотери – 1000 (600–1500) мл. Тридцатидневная летальность составила 2% (V класс по Clavien–Dindo). Осложнения (IIIa–IVa класса по Clavien–Dindo) в раннем послеоперационном периоде развились у 12 пациентов (12%). В 3 случаях (3%) нами зафиксирован тромбоз артерии трансплантата, в 6 (6%) – стриктуры билиарного анастомоза, в 2 (2%) – подпеченочная гематома. Средний койко-день в ОРИТ составил $2,34 \pm 1,67$ (1–8), общий послеоперационный койко-день – $14,63 \pm 5,35$ (10–39). За время динамического наблюдения 85 больных в качестве иммуносупрессивной терапии получают пролонгированную форму ингибитора кальциневрина (ИКН) в монорежиме, 7 – ИКН в сочетании с производными микофеноловой кислоты, 6 – ИКН в сочетании с эверолимусом. Из 93 больных 46 пациентов (49,46%) переболели новой коронавирусной инфекцией до или после трансплантации, ни в одном случае COVID-19 не стал причиной летального исхода. Госпитализация в COVID-стационар потребовалась 6 пациентам (13,04%). На сегодняшний день вакцинировались 33 (25,48%) пациента, таким образом, реципиентов печеночного трансплантата с иммунитетом к COVID-19 – 75 (75%). Общая 1-летняя выживаемость составила 95%, 3-летняя – 91%. **Заключение.** Внедрение трансплантации печени в многопрофильные стационары позволяет на старте программы получать схожие с ведущими трансплантационными центрами непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с декомпенсированной стадией диффузных заболеваний печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, Боткинская больница, выживаемость.

Для корреспонденции: Дроздов Павел Алексеевич. Адрес: 117148, Москва, ул. Брусилова, д. 15, кв. 8. Тел. (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Corresponding author: Pavel Drozdov. Address: 15/8, Brusilova str., Moscow, 117148, Russian Federation. Phone: (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

LIVER TRANSPLANT PROGRAM AT BOTKIN HOSPITAL. EXPERIENCE OF 100 SURGERIES

A.V. Shabunin^{1, 2}, I.P. Parfenov², M.G. Minina¹, V.V. Bedin^{1, 2}, P.A. Drozdov¹, O.N. Levina¹, G.S. Mikhayliants², I.V. Nesterenko¹, D.A. Makeev¹, O.S. Zhuravel¹, N.A. Ongoev¹

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Objective: to present an analysis of the results of 100 cadaveric liver transplants performed at Botkin Hospital from July 2018 to October 2021. **Materials and methods.** From July 2018 to October 2021, 100 orthotopic liver transplantation (LTx) from a deceased donor were performed at the surgical clinic of Botkin Hospital. The recipients were 58 males (58%) and 42 females (42%). The mean age of the recipients was 48.73 ± 8.56 (24–66) years, while their mean MELD was 19.54 ± 4.35 (15–33). The main indications for LTx were cirrhosis resulting from chronic viral hepatitis (CVH) C (52%), nutritional-toxic cirrhosis (20%), autoimmune liver and bile duct disease (18%), CVH B (7%), and hepatocellular carcinoma (HCC) (3%). During the period under study, 119 potential liver transplant donors were evaluated. The mean age of the donors was 44.2 ± 11.12 (21–63) years. Median levels of sodium, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and bilirubin were 141 (138–146) mmol/L, 27 (20.7–47.4) units/L, 25 (17–41.5) units/L, and 9.65 (6.42–13.7) $\mu\text{mol/L}$, respectively. The median graft hepatic steatosis was 10% (5–15). LTx was performed using the piggyback technique (99/100 cases) and classic technique with inferior vena cava resection (1/100). End-to-end porto-porta vein anastomosis was performed (99/100 cases). Anastomosis of the donor organ's portal vein with the recipient's left gastric vein due to occlusive thrombosis of the recipient's portal vein was carried out (1/100). In all cases, a continuous end-to-end arterial anastomosis was formed. End-to-end choledochcholedochal anastomotic strictures (95/100) and end-to-side hepaticojejunostomy (5/100) were formed. **Results.** Median cold ischemia time was 312.5 minutes (280–380). Mean operative time was 488.91 ± 65.34 (95% CI: 475.9–501.9) minutes, median intraoperative blood loss was 1000 (600–1500) mL. Thirty-day mortality was 2% (Clavien–Dindo class V). Early postoperative complications (Clavien–Dindo class IIIa–IVa) developed in 12/100 patients (12%). Graft arterial thrombosis occurred in 3 cases (3%), biliary anastomotic strictures in 6 (6%), and subhepatic hematoma in 2 (2%). The average intensive care unit (ICU) bed day was 2.34 ± 1.67 (1–8). Total postoperative bed-day was 14.63 ± 5.35 (10–39). During case follow-up, a prolonged form of calcineurin inhibitor (CNI) was administered as immunosuppressive therapy in mono regimen (85 patients), in combination with mycophenolic acid derivatives (7), and in combination with everolimus (6). Of the 93 patients, 46 patients (49.46%) had the new coronavirus infection (COVID-19) before or after transplantation; in no case did COVID-19 lead to death. Six patients (13.04%) were hospitalized due to COVID-19. To date, 33/93 (25.48%) patients have been vaccinated, resulting in 75 (75%) liver transplant recipients immune to COVID-19. The overall 1-year survival rate was 95% and the 3-year survival rate was 91%. **Conclusion.** Introduction of LTx in multidisciplinary hospitals allows to, already at the start of the program, achieve immediate and long-term treatment outcomes (in decompensated diffuse liver disease) that are comparable to those of leading transplantation centers.

Keywords: liver transplantation, Botkin Hospital, survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

С момента первой успешной трансплантации печени (ТП) великим хирургом Томасом Старзлом (США, 1967) прошло чуть более полувека – за это время ТП стала стандартной процедурой для пациентов с терминальной стадией поражения печени. На сегодняшний день в мире выполнено более 80 000 операций по ТП [1] и, по данным Европейского регистра (ELTR) на 2020 г., выживаемость реципиентов в течение 1 года составляет более 90%, 5 лет – 72%, 10 лет – 61% и 20 лет – 40% [2]. Наряду с активным развитием хирургических и анестезиологических технологий достижение подобных результатов стало возможным благодаря разработке и

внедрению современных иммуносупрессивных препаратов, консервирующих растворов, перфузионных устройств и т. д. Несмотря на дефицит донорских органов, показания к трансплантации печени расширяются, прогресс медицинской науки позволяет выявлять все больше кандидатов на ТП, в связи с чем развитие органного донорства является приоритетной задачей для трансплантологов всего мира.

Российская Федерация не относится к числу мировых лидеров по донорской активности и количеству трансплантаций печени на 1 млн населения, однако за последние 10 лет ситуация значительно улучшилась. С каждым годом, ввиду колоссального спроса на этот вид медицинской помощи, все больше программ трансплантации печени открывается

в многопрофильных стационарах разных регионов страны [3].

Первая трансплантация печени в Боткинской больнице была выполнена в июле 2018 года, и за 3 года существования программы трансплантации нам удалось реализовать алгоритм, по которому пациенты получают качественную медицинскую помощь на всех этапах: от обследования и включения в лист ожидания до выписки из стационара с функционирующим трансплантатом и последующего регулярного амбулаторного наблюдения [4]. Большой поток пациентов с терминальной стадией заболевания печени, активное развитие органного донорства в Москве и слаженная работа мультидисциплинарной команды специалистов – все это позволило перешагнуть порог 100 операций уже к октябрю 2021 года. В данной статье мы обобщили и проанализировали опыт 100 трансплантаций трупной печени, выполненных в ГКБ им. С.П. Боткина с июля 2018-го по октябрь 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июля 2018-го по октябрь 2021 года в хирургической клинике Боткинской больницы выполнено 100 ортотопических трансплантаций печени от посмертного донора. Среди реципиентов было 58 мужчин (58%) и 42 женщины (42%). Средний возраст реципиентов составил $48,73 \pm 8,56$ (24–66) года. Средний MELD реципиентов составил $19,54 \pm 4,35$ (15–33). Среди этиологических факторов, приведших к циррозу печени, превалировал хронический вирусный гепатит С – 52% (рис. 1).

За описываемый период были оценены 119 потенциальных доноров печеночного трансплантата. Для определения пригодности печеночного трансплантата изучались лабораторные показатели донора, данные ультразвукового исследования с оценкой эхогенности паренхимы печени, проводились визуальная оценка графта до и после холодовой перфузии, экстренное гистологическое исследование. Непригодными для трансплантации признавались графты с наличием жирового гепатоза более 50% паренхимы печени. Предикторами подобного состояния явились: повышение уровня АСТ, АЛТ, общего билирубина у донора, повышенная эхогенность печени при ультразвуковом исследовании (рис. 2), желтушная окраска печени после холодовой перфузии (рис. 3). Окончательное решение о пригодности органа к трансплантации принималось на основании гистологического исследования (рис. 4). Пригодными для трансплантации признаны 100 из 119 печеночных графтов.

Средний возраст доноров составил $44,2 \pm 11,12$ (21–63) года, вазопрессорная поддержка на момент эксплантации была у 85 доноров (85%). Медианы уровней натрия, АСТ, АЛТ и билирубина составили

141 (138–146) ммоль/л, 27 (20,7–47,4) ед/л, 25 (17–41,5) ед/л и 9,65 (6,42–13,7) ммоль/л соответственно. Медиана времени нахождения донора в стационаре составила 48 (26–78,5) часов, средний процент жирового гепатоза – 25 (15–30).

В 99 случаях трансплантация печени выполнена по методике «piggy back». В одном случае – по классической методике с резекцией нижней полой вены ввиду прорастания в нее гепатоцеллюлярной карциномы. В 2 случаях на этапе гепатэктомии про-

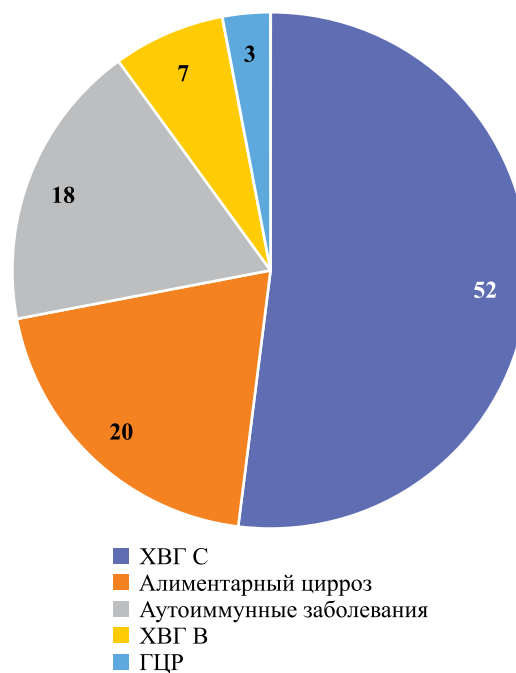


Рис. 1. Этиологическая структура показаний к трансплантации печени в Боткинской больнице (%)

Fig. 1. Etiological structure of indications for LTx at Botkin Hospital (%)



Рис. 2. Ультразвуковое исследование печени у потенциального донора. Повышенная эхогенность печени

Fig. 2. Liver ultrasound in a potential donor. Increased liver echogenicity

водилось разобщение спленоренального анастомоза «конец в бок», в одном случае – разобщение мезентерико-кавального анастомоза «бок в бок», сформированных ранее для профилактики осложнений портальной гипертензии. В 99 случаях был сформирован порто-портальный анастомоз «конец в конец», в двух из них – на фоне частично реканализированного тромбоза основного ствола воротной вены, в 1 случае – анастомоз воротной вены донорского органа с

левой желудочной веной реципиента из-за наличия окклюзивного тромбоза воротной вены реципиента. В 21 случае (21%), учитывая особенность артериальной анатомии донорской печени, потребовалась сосудистая реконструкция на «back-table» (рис. 5, 6).

Во всех случаях сформирован артериальный непрерывный анастомоз по типу «конец в конец». В 92 случаях сформирован узловой холедохо-холедохеальный анастомоз по типу «конец в конец», в



Рис. 3. Интраоперационное фото. Печень после холодной перфузии. Желтушная окраска как признак жирового гепатоза

Fig. 3. Intraoperative photo. Liver after cold perfusion. Jaundice coloration as a sign of hepatic steatosis

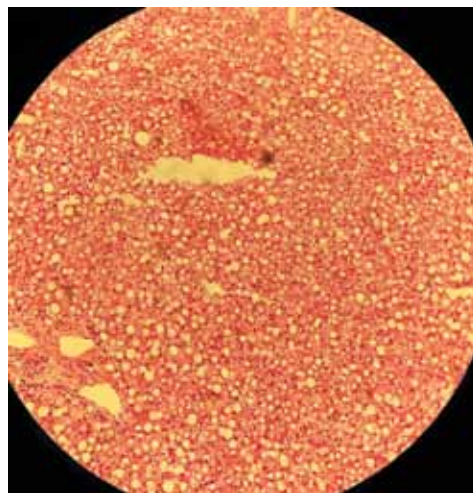


Рис. 4. Экстренное гистологическое исследование. Жировой гепатоз более 80%. Орган непригоден для трансплантации

Fig. 4. Emergency histological examination. Over 80% hepatic steatosis. Organ unsuitable for transplantation



Рис. 5. Интраоперационное фото, этап back-table. Артериальная анатомия печеночного графта, III тип по Michels (замещающая ППА от ВБА)

Fig. 5. Intraoperative photo, back-table stage. Graft arterial anatomy (Michels type III) – replacing the right hepatic artery originating from the superior mesenteric artery

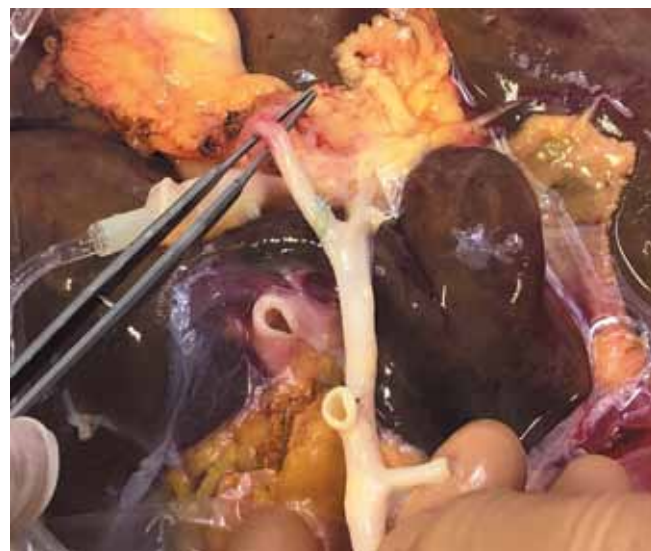


Рис. 6. Интраоперационное фото, этап back-table. Сосудистая реконструкция печеночного графта. Анастомоз между ГДА и ППА

Fig. 6. Intraoperative photo, back-table stage. Vascular reconstruction of the hepatic graft. Anastomosis between the gastroduodenal artery and right hepatic artery

3 случаях – непрерывный холедохо-холедохоэальный анастомоз по типу «конец в конец», в 5 случаях у больных с аутоиммунным заболеванием печени и поражением общего желчного протока – узловый гепатикоэуноанастомоз по типу «конец в бок».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана времени холодовой ишемии печеночных трансплантатов составила 312,5 (280–380) минуты. Среднее время оперативного вмешательства составило $488,91 \pm 65,34$ (95% ДИ: 475,9–501,9) минуты, медиана интраоперационной кровопотери – 1000 (600–1500) мл. Тридцатидневная летальность составила 2% (V класс по Clavien–Dindo). Один летальный исход зафиксирован от молниеносно развившегося септического состояния на 3-и послеоперационные сутки, второй – от острой сердечно-сосудистой недостаточности на 4-е послеоперационные сутки. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде зафиксировано 12 осложнений (12%), не приведших к летальному исходу (табл.). В 6 случаях осложнение купировано применением мини-инвазивных методов лечения, в 6 случаях (6%) потребовалась релапаротомия. Таким образом, послеоперационные осложнения зафиксированы в 14% случаев.

Средний койко-день в ОРИТ составил $2,34 \pm 1,67$ (1–8), общий послеоперационный койко-день – $14,63 \pm 5,35$ (10–39). В отдаленном периоде зафиксировано одно иммунологическое осложнение – острое гуморальное отторжение с дисфункцией печеночного трансплантата, которое было купировано усилением иммуносупрессивной терапии, сеансами каскадных плазмаферезов с введением иммуноглобулинов и ритуксимаба.

За время динамического наблюдения 85 больных в качестве иммуносупрессивной терапии получают пролонгированную форму ингибитора кальциневрина в монорежиме, 7 – пролонгированную форму ингибитора кальциневрина в сочетании с производными микофеноловой кислоты, 6 – пролонгированную форму ингибитора кальциневрина в сочетании с эверолимусом.

В отдаленном периоде зафиксировано 5 летальных исходов в период от 3 до 21 месяцев после операции. Общая 1-летняя выживаемость составила 95%, 3-летняя – 91% (рис. 7).

Из 93 больных, находящихся на динамическом наблюдении, 46 реципиентов (49,46%) болели новой коронавирусной инфекцией до или после трансплантации, ни в одном случае COVID-19 не стал причиной летального исхода после трансплантации печени. Госпитализация в COVID-стационар потребовалась 6 пациентам (13,04%). Вакцинировались 33 (25,48%) пациента, из них вакцинировались после перенесенного заболевания – 9 (19,5%). Реципиентов печеночного трансплантата с иммунитетом к COVID-19 – 75 (75%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация печени – «золотой стандарт» лечения больных с терминальной стадией диффузных заболеваний печени. Увеличение доступности трансплантационной помощи данной категории больных – важный шаг на пути улучшения отдаленных результатов лечения данной группы пациентов. За последние несколько лет в Москве в 2 раза выросло количество эффективных доноров, и на 2020 год оно составило 20,9 на 1 млн населения, что соотносится с ведущими европейскими странами.

Таблица

Осложнения после ортотопической трансплантации печени в Боткинской больнице
Postoperative complications after orthotopic LTx at Botkin Hospital

Осложнение	Количество, %	Clavien–Dindo	Метод коррекции
Подтекание асцита	1 (1%)	IIIa	Дренирование брюшной полости
Артериальный тромбоз	1 (1%)	IIIa	Эндоваскулярная баллонная дилатация стриктуры со стентированием
Подпеченочная гематома	2 (2%)	IIIb	Релапаротомия, остановка кровотечения
Ишемическая холангиопатия	1 (1%)	IIIb	Билатеральное ретроградное стентирование пластиковыми стентами
Стриктура ГЕА	1 (1%)	IIIb	Реконструкция ГЕА
Стриктура билиарного анастомоза	3 (3%)	IIIb	Стентирование стриктуры нитиновым стентом
Стриктура билиарного анастомоза	1 (3%)	IIIb	Формирование ГЕА
Артериальный тромбоз	2 (2%)	IVa	Ретрансплантация
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (1%)	V	
Сепсис	1 (1%)	V	
Всего:	14 (14%)		

Разумным шагом для Московского здравоохранения вслед за резким увеличением количества донорских органов стало открытие нового центра трансплантации в многопрофильной Боткинской больнице [5].

Именно многопрофильность стационара стала ключевым фактором, который позволил успешно стартовать и активно развить программу трансплантации печени.

Трансплантация печени – экстренное оперативное вмешательство. На момент операции трансплантологи обладают достаточной информацией об анатомии и функциональном состоянии печени реципиента, однако информацию об анатомии и функциональном состоянии печеночного трансплантата бригада получает непосредственно на этапе эксплантации, и любые отклонения от нормы требуют осознанных, взвешенных, но быстрых решений.

Для оценки времени обретения устойчивых навыков бригадой врачей, оказывающих медицинскую помощь по трансплантации печени, мы выбрали показатель времени холодовой ишемии печеночного трансплантата, так как он зависит от работы бригады по эксплантации органа, работы анестезиологов и операционных сестер, работы бригад, выполняющих предтрансплантационную подготовку печеночного трансплантата и гепатэктомию (рис. 8).

Из графика видно, что к 40-й операции среднее время холодовой ишемии снизилось до 293 минут, что составляет чуть менее 5 часов, и далее значимо не изменялось, что позволяет сделать вывод, что устойчивые навыки бригады специалистов приобретают к 40-й операции.

Непосредственно хирургическая бригада встречается с большим количеством нестандартных ситуаций, предсказать которые на дооперационном этапе невозможно – выраженность фиброзных сращений между печенью и ретропеченочным отделом нижней поллой вены, уровень и диаметр артериального соустья, характер билиарной реконструкции – билио-билиарный анастомоз, гепатикоеюноанастомоз.

Кривую обучаемости хирургов новому оперативному вмешательству мы оценивали по времени оперативного вмешательства у реципиента (рис. 9).

Из графика видно, что к 30-й трансплантации среднее время снизилось до 473 минут, далее отмечается второй подъем среднего времени операции, который характеризует обучение второй бригады хирургов по трансплантации печени, которая начала снижаться также к 30-й операции. Таким образом, кривая обучения бригады хирургов по трансплантации печени составила 30 операций.

При анализе послеоперационных осложнений видно, что основную часть составляют осложнения со стороны артериального и билиарного анастомозов – 9/14 (64%). Развитие программы трансплантации печени в многопрофильном стационаре позволило большинству из этих осложнений (5/9 – 55,5%) купировать мини-инвазивными способами лечения. Применение покрытого нитинолового стента с коротким сроком установки – методика, разработанная и впервые в РФ внедренная в хирургической клинике Боткинской больницы, – продемонстрировало свою безопасность и эффективность в лечении анастомотических стриктур желчного протока после

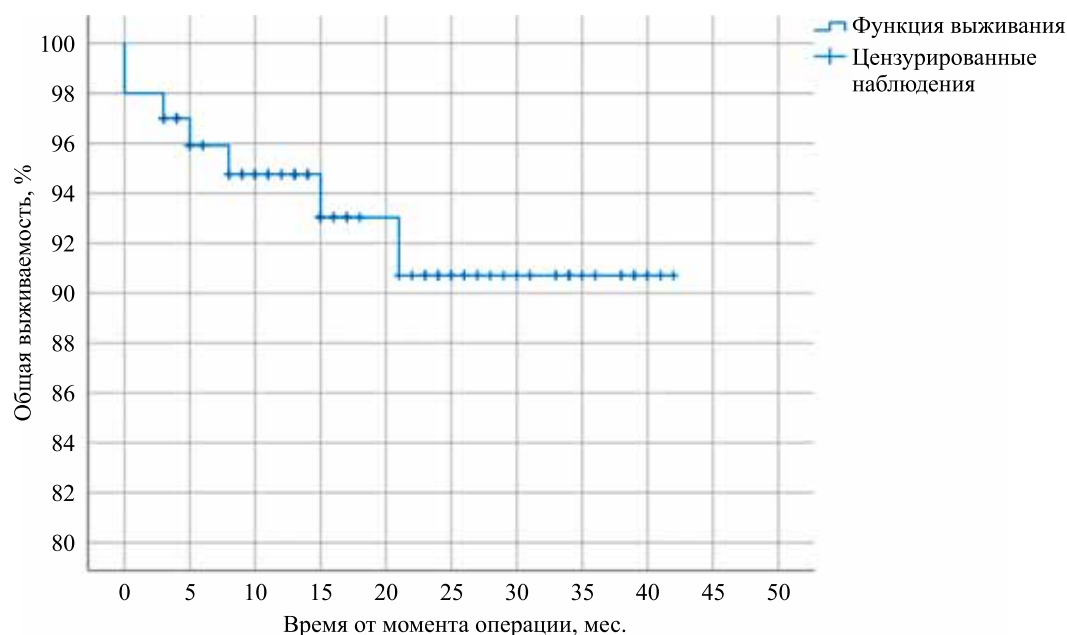


Рис. 7. Общая выживаемость реципиентов печеночного трансплантата

Fig. 7. Overall liver transplant survival rate

ортотопической трансплантации печени [6]. Единственный опыт рентгенэндоваскулярного лечения артериального тромбоза не продемонстрировал своей эффективности в отдаленном периоде относительно состояния внутрипеченочных желчных протоков, поэтому при повторном развитии данного осложнения у 2 больных выполнена ретрансплантация печени с хорошими отдаленными результатами.

Дальнейшее динамическое наблюдение за реципиентами печеночного трансплантата – важная функция трансплантологического центра. По нашим данным, пациенты после пересадки печени в сравне-

нии с реципиентами почечного трансплантата имеют низкий риск иммунологических осложнений в отдаленном периоде. Однако, несмотря на это, центр трансплантации должен обладать всем необходимым лабораторным, инструментальным и лекарственным обеспечением для купирования кризов отторжения у данной группы пациентов для исключения потери трансплантатов. Многопрофильный стационар с привлечением мультидисциплинарного консилиума, несомненно, дает преимущество и в лечении данного вида осложнений.

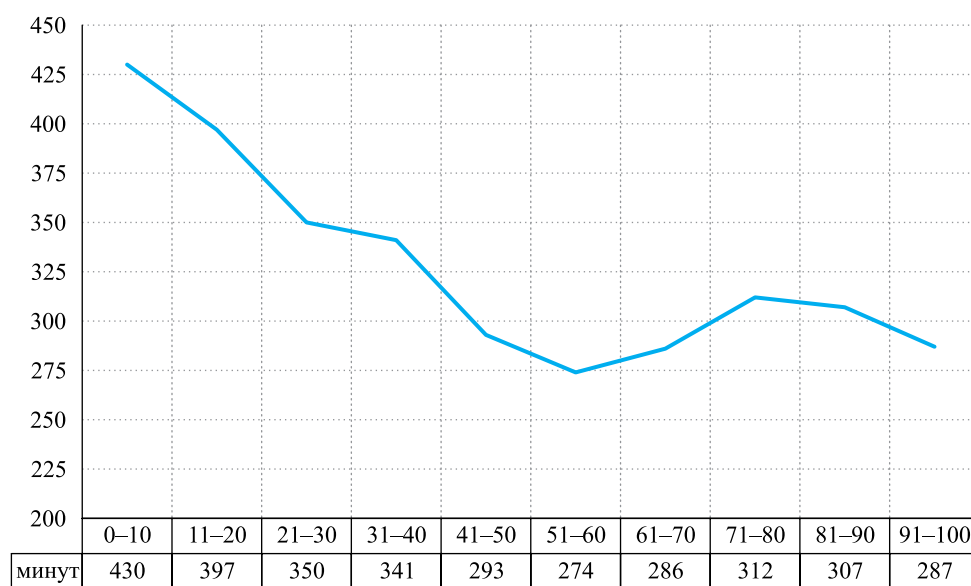


Рис. 8. Кривая обучаемости бригад специалистов, оказывающих медицинскую помощь по трансплантации печени

Fig. 8. Learning curve for liver transplant care teams

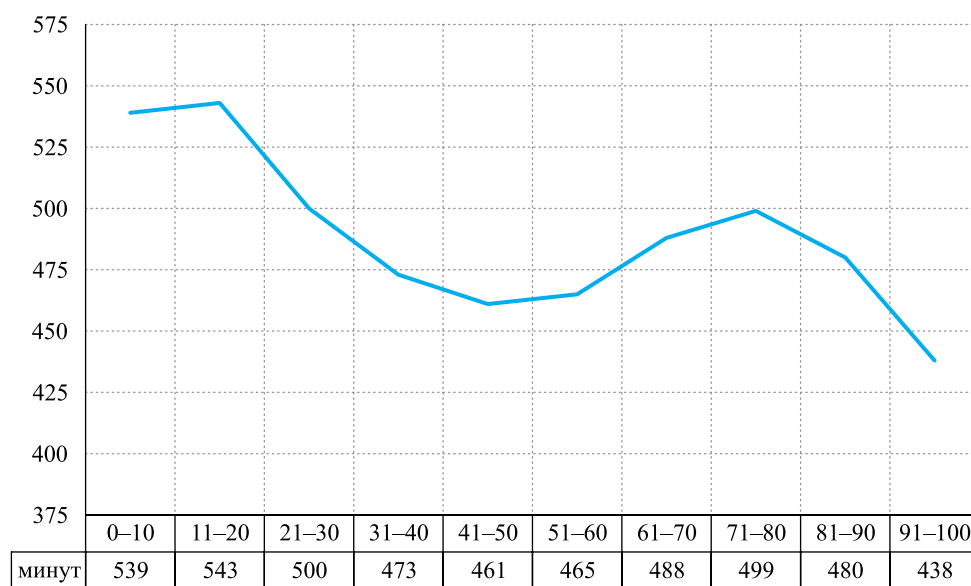


Рис. 9. Кривая обучаемости хирургов-трансплантологов

Fig. 9. Learning curve for transplant surgeons

Отдаленная выживаемость сопоставима с таковой в ведущих трансплантационных центрах РФ и мира [7–9], что в первую очередь связано с возможностью привлечения мультидисциплинарной команды для посттрансплантационного ведения больных.

Последнее время наш центр особое внимание при работе с пациентами до и после пересадки печени уделяет просветительской работе относительно важности вакцинации от новой коронавирусной инфекции. В настоящее время 75% наших реципиентов имеют иммунитет к SARS-CoV-2. Ни один из наших реципиентов, кто привился после трансплантации, не имел побочных эффектов, в то же время эффективность различных вакцин у реципиентов печеночных трансплантатов необходимо исследовать в будущем. В настоящее время 88% больных Боткинской больницы, находящихся в листе ожидания на трансплантацию трупной печени, имеют иммунитет к COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение трансплантации печени в многопрофильных стационарах позволяет уже на старте программы получать схожие с ведущими трансплантационными центрами непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с декомпенсированной стадией диффузных заболеваний печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
2. European Liver Transplant Registry (<http://www.eltr.org/>).
3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. *Gautier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu. XII soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (2): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>.
4. Шабунин АВ, Парфенов ИП, Минина МГ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Журавель ОС. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 55–58. *Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel' OS. Programma transplantatsii Botkinskoy bol'nitsy: opyt 100 transplantatsiy solidnykh organov. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (1): 55–58. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-55-58>.
5. Шабунин АВ, Парфенов ИП, Минина МГ, Дроздов ПА, Левина ОН. В Боткинской больнице стартовала программа по трансплантации печени. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (2): 50–53. *Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Drozdov PA, Levina ON. V Botkinskoy bol'nitse startovala programma po transplantatsii pecheni. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (2): 50–53.
6. Шабунин АВ, Коржева ИЮ, Чеченин ГМ, Лебедев СС, Дроздов ПА, Журавель ОС, Астапович СА. Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (3): 171–176. *Shabunin AV, Korzheva IYu, Chechenin GM, Lebedev SS, Drozdov PA, Zhuravel' OS, Astapovich SA. Pervyy opyt primeneniya pokrytykh samorasshiryayushchikhsya nitinolyovykh stentov dlya lecheniya anastomoticheskikh striktur zhelchnykh protokov posle ortotopicheskoy transplantatsii pecheni. Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2020; 48 (3): 171–176. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-044>.
7. Порханов ВА, Космачева ЕД, Пащикова ИА. Опыт трансплантации солидных органов в Краснодарском крае. *Трансплантология*. 2018; 10 (2): 98–104. *Porkhanov VA, Kosmacheva ED, Pashkova IA. Opyt transplantatsii solidnykh organov v Krasnodarskom krae. Transplantologiya*. 2018; 10 (2): 98–104. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-98-104>.
8. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Ярошенко ЕБ, Погребниченко ИВ и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 45–53. *Gautier SV, Moysyuk YaG, Poptsov VN, Kornilov MN, Yaroshenko EB, Pogrebnichenko IV i dr. Otdalennyye rezul'taty transplantatsii trupnoy pecheni. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (3): 45–53. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-45-53>.
9. Sarkar M, Watt KD, Terrault N, Berenguer M. Outcomes in liver transplantation: does sex matter? *Journal of hepatology*. 2015; 62 (4): 946–955.

*Статья поступила в редакцию 18.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.04.2022*

HBV-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Д. Никогосова¹, Д.В. Умрик¹, О.М. Цирульникова^{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

Хроническое инфицирование вирусом гепатита В (HBV-инфекция) широко распространено во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 300 млн человек в мире имеют маркеры HBV-инфекции, распространенность варьирует от 0,4 до 8,5% в зависимости от региона. HBV-инфекция без лечения, по крайней мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. В то время как вакцинация и новые противовирусные препараты эффективны в предотвращении тяжелых последствий HBV-инфекции, трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения пациентов с циррозом печени на фоне поражения печени HBV-инфекцией. У больных с репликацией HBV рецидив в трансплантате возникает в 100% случаев, что требует проведения противовирусной терапии в сочетании с иммуносупрессивной. По данным литературы, у пациентов без репликации и даже у пациентов без маркеров перенесенной HBV-инфекции HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [Castells L. et al., 2002]. После трансплантации печени реципиентам печени с исходным хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии.

Ключевые слова: HBV-инфекция, *de novo*, трансплантация печени, аналоги нуклеоз(т)идов, энтекавир, тенофовир.

POST-LIVER TRANSPLANT HBV INFECTION (REVIEW)

A.D. Nikogosova¹, D.V. Umrik¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is common throughout the world. According to the World Health Organization, about 300 million people around the world are living with the HBV infection markers, with prevalence ranging from 0.4% to 8.5%, depending on the region. Untreated HBV infection results in severe liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), in at least one third of patients. While vaccination and new antiviral drugs are effective in preventing the severe consequences of HBV infection, liver transplantation remains the ultimate therapy for patients with HBV in cirrhosis. In patients with HBV replication, recurrence in the graft occurs in 100% of cases, which requires antiviral therapy combined with immunosuppressive therapy. According to the literature, *de novo* HBV infection after orthotopic liver transplantation (OLTx) in patients without replication and even in patients negative for hepatitis B surface antigen is between 1.7% and 5% [Castells L. et al., 2002]. After OLTx, liver recipients with baseline chronic HBV infection and patients with *de novo* HBV infection occurring after transplantation are indicated for long-term antiviral therapy.

Keywords: HBV infection, *de novo*, liver transplantation, nucleos(t)ide analogues, entecavir, tenofovir.

Для корреспонденции: Никогосова Анна Дмитриевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (958) 828-32-09. E-mail: benevolenskaya.a@gmail.com

Corresponding author: Anna Nikogosova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (958) 828-32-09. E-mail: benevolenskaya.a@gmail.com

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вирус гепатита В (HBV) из семейства гепадна-вирусов представляет собой ДНК-вирус с частично двухцепочечной кольцевой ДНК (кДНК). В соответствии с различной последовательностью генома HBV подразделяют на 10 генотипов (А–J) [1]. Геном HBV в основном кодирует четыре вида антигенов, а именно HBsAg, HBcAg, HBeAg и HBxAg. Оболочка вируса состоит из двойного липидного слоя и различных белков. Липидный бислой содержит антиген S, а также антигены пре-S1 и пре-S2, которые вместе составляют большую, среднюю и малую белковые формы на оболочке, известные под общим названием «поверхностный антиген гепатита В (HBsAg)». Под липидным бислоем находится вирусный капсид, состоящий из корового антигена HBV (HBcAg). Капсид содержит кольцевую, частично двухцепочечную, ДНК и ДНК-полимеразу (кодируется геном Р). Кроме того, в сыворотке имеется родственный нуклеокапсиду растворимый антиген Е, называемый HBeAg. В некоторых мутантных штаммах этот антиген может отсутствовать. Ген Х кодирует белок, тесно связанный со способностью HBV вызывать вирус-ассоциированный первичный рак печени [2].

Хроническая инфекция вируса гепатита В (HBV-инфекция) широко распространена во всем мире. Согласно данным ВОЗ, около 300 млн человек в мире имеют маркеры HBV-инфекции, распространенность варьирует от 0,4 до 8,5% в зависимости от региона.

Исход острой инфекции HBV зависит от возраста. Примерно у 95% новорожденных, 20–30% детей (в возрасте 1–5 лет) и менее 5% взрослых развивается хроническая инфекция [3]. Хроническая HBV-инфекция без лечения, по крайней мере, у одной трети пациентов приводит к тяжелому заболеванию печени, включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, а также к риску ко/супер-инфицирования вирусом гепатита D (HDV) [4, 5]. Распространенность HDV-инфекции составляет около 0,98% (95% ДИ 0,61–1,42) и 14,57% (95% ДИ 12,93–16,27) у пациентов с HBV-инфекцией [6].

В то время как вакцинация и новые противовирусные препараты эффективны в предотвращении тяжелых последствий HBV-инфекции, трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения пациентов с тяжелыми формами поражения печени HBV-инфекцией [7]. Кроме того, в силу нехватки донорских органов в клинической практике некоторых зарубежных стран, особенно в эндемичных зонах вируса гепатита В, для трансплантации используются органы от доноров, имеющих маркеры HBV-инфекции [8]. По данным литературы, HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [9].

После трансплантации печени пациентам с хроническим гепатитом В и пациентам с гепатитом В, возникшим *de novo* после трансплантации, показано проведение длительной противовирусной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Реактивация HBV-инфекции после трансплантации печени связана с различными предтрансплантационными факторами, такими как вирусная нагрузка на момент трансплантации, наличие HBeAg, развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В различных исследованиях демонстрируется, что определенные генотипы HBV могут быть связаны с более высоким риском рецидива инфекции. Например, было продемонстрировано наличие такого потенциала у генотипа D по сравнению с генотипом А [10]. При вирусной нагрузке на момент трансплантации выше 10^5 копий/мл, или 20 000 МЕ/мл, пациент относится к категории высокого риска рецидива HBV-инфекции [10]. кДНК вируса достаточно стабильна в инфицированных клетках и может сохраняться в латентном состоянии в качестве источника для реактивации инфекции. Давно известно, что кДНК вируса гепатита В может сохраняться в печени пациентов спустя десятилетия после клинко-лабораторного выздоровления от инфекции [11–13]. Эта персистенция происходит несмотря на активный иммунный ответ против вируса. Кроме того, клинические исследования продемонстрировали, что терапия аналогами нуклеоз(т)идов может сильно подавлять репликацию ДНК HBV, но уменьшение количества кДНК через год лечения было незначительным [14]. В связи с этой особенностью HBV-инфекцию довольно трудно искоренить, а ее персистенция, хоть и на низком уровне, объясняет возможность реактивации гепатита у любых лиц, инфицированных вирусом, в том числе после трансплантации печени.

Элиминация вируса происходит при развитии устойчивого, поликлонального, мультиспецифического CD4+ и CD8+ Т-клеточного ответа, а также благодаря В-клеточному ответу и продукции нейтрализующих анти-HBs антител. HBV-специфические Т-клетки как непосредственно нацелены на инфицированные клетки для элиминации с помощью цитопатических механизмов, так и подавляют репликацию вируса через интерферон-опосредованные пути [15, 16]. Нейтрализующие антитела, продуцируемые активированными В-клетками, дополнительно ограничивают распространение HBV-инфекции. Хотя этих иммунных механизмов достаточно для контроля активной репликации HBV, они, вероятно, недостаточно эффективны, чтобы уничтожить весь пул инфицированных клеток, содержащих либо «латентную» кДНК HBV, либо HBV с низким уровнем репликации,

которые избегают воздействия HBV-специфических иммунных клеток [17]. Таким образом, эти клетки представляют собой резервуар персистирующего HBV. Хотя размер и природа этого резервуара у лиц с серологическими признаками выздоровления HBV неизвестны, очевидно, что он является источником реактивации HBV после нарушения или подавления механизмов иммунного контроля. Реактивация HBV после трансплантации печени связана с подавлением иммунного ответа иммуносупрессивными препаратами. Глюкокортикостероиды подавляют клеточно-опосредованный иммунитет путем ингибирования продукции интерлейкинов, необходимых для пролиферации Т- и В-клеток [17]. Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин и такролимус, подавляют функции Т-лимфоцитов путем связывания с белками иммуофилинами и ингибированием продукции интерлейкинов [18]. Таким образом, неудивительно, что после трансплантации печени и начала иммуносупрессивной терапии риск потенциальной реактивации HBV-инфекции возрастает.

HBV-ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ *DE NOVO*

HBV-инфекция *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента без предшествующего наличия маркеров HBV-инфекции и прошедшего оперативное лечение по поводу другого заболевания печени. Источником HBV-инфекции, как и в общей популяции, могут являться трансфузии компонентов крови, оперативные вмешательства, в т. ч. стоматологические, половые партнеры и т. д. Также у пациентов после трансплантации печени источником может быть донор с отрицательным статусом по HBsAg, но имеющий HBc-антитела в сыворотке крови и кДНК HBV в гепатоцитах. После трансплантации такого органа реципиенту вирус реактивируется на фоне иммуносупрессивной терапии, что приводит к хроническому воспалению трансплантата [19].

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

Рецидив HBV-инфекции после ОТП является важным фактором, снижающим выживаемость трансплантатов и реципиентов, значительно ухудшая отдаленный прогноз. Без профилактического лечения частота рецидивов HBV-инфекции очень высока и достигает 80–100%. Рецидив заболевания обычно происходит между 6 и 12 месяцами после трансплантации печени [20].

С 1988-го по 2016 год, согласно европейскому регистру трансплантации печени [21], было выполнено 5822 операции по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции, что составляет 5% от общего количества трансплантаций за этот период. За последние 15 лет вклад HBV-инфекции в развитие цирроза печени, требующего трансплантации, снизился до 4%. Выживаемость трансплантатов и пациентов через 1 год составила 82 и 86% соответственно, через 5 лет – 72 и 76%, через 10 лет – 66 и 70%, через 15 лет – 57 и 62%. Интересно, что выживаемость после трансплантации по поводу цирроза печени алкогольной этиологии через 1 год и 5 лет была схожа с пациентами с исходной HBV-инфекцией, а 10- и 15-летняя выживаемость у пациентов с алкогольным циррозом была значительно ниже – 55 и 59% через 10 лет, 40 и 43% через 15 лет. Выживаемость трансплантатов и реципиентов с циррозом печени в исходе HCV-инфекции ниже, чем с HBV-инфекцией (табл.).

По поводу цирроза печени в исходе HBV + HDV-инфекции было выполнено 1939 трансплантаций печени, что составило 2% от общего количества операций. Выживаемость трансплантатов и пациентов оказалась выше, чем при моноинфекции гепатита В: через 1 год составила 89 и 93% соответственно, через 5 лет – 84 и 89%, через 10 лет – 79 и 83%, через 15 лет – 75 и 78%. В 16% случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне существующего

Таблица

Показания к трансплантации печени и соответствующая выживаемость трансплантатов и реципиентов. Европейский регистр трансплантации печени, данные с января 2002 года по декабрь 2016 года [21]

Indications for liver transplantation and corresponding graft and recipient survival. European Liver Transplant Registry, data from January 2002 to December 2016 [21]

Причина трансплантации печени	Количество пациентов	% от общего числа трансплантаций	Выживаемость трансплантата / реципиента, %			
			1-летняя	5-летняя	10-летняя	15-летняя
HBV	3826	4	82 / 86	72 / 76	66 / 70	57 / 62
HBV + HDV	1431	2	89 / 93	84 / 89	79 / 83	75 / 78
HCV	10 495	12	78 / 81	59 / 64	46 / 51	36 / 40
Алкогольный цирроз	18 135	20	83 / 86	71 / 75	55 / 59	40 / 43
Аутоиммунные заболевания	2027	2	83 / 88	74 / 80	63 / 72	45 / 57

цирроза печени причиной цирроза печени была HBV-инфекция [21].

Доказано, что пациенты с отсутствием репликации HBV после трансплантации в результате эффективной противовирусной терапии имеют более высокую выживаемость по сравнению с реципиентами с сохраняющейся вирусемией. Проведение эффективной противовирусной терапии является необходимым фактором, позволяющим значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации у данной категории пациентов [22, 23].

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

К факторам риска развития и прогрессирования HBV-инфекции после трансплантации печени относятся [21]:

- уровень вирусной нагрузки на момент трансплантации печени (более/менее 10^5 копий/мл HBV ДНК в сыворотке крови);
- наличие/отсутствие HBeAg;
- наличие/отсутствие резистентности к противовирусным препаратам;
- применение иммуносупрессивных препаратов.

Риск реактивации условно разделяется на высокий (если частота реактивации HBV-инфекции составляет $\geq 10\%$), умеренный (если риск реактивации составляет от 1 до 10%) и низкий (если риск реактивации $< 1\%$) в зависимости от типа иммуносупрессивной терапии и по наличию HBsAg или отсутствию HBsAg, но положительным анти-HBcAb. Лечение ингибиторами кальциневрина относится к умеренному фактору риска реактивации (частота реактивации HBV 1– 10%) [24]. Терапия низкими дозами кортикостероидов (преднизолон 10 мг перорально ежедневно в течение 4 недель) может увеличить риск реактивации до 10% у HBsAg-позитивных лиц. Кортикостероиды в средних дозах (10–20 мг перорально в день) могут увеличить риск обратной сероконверсии у HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных лиц [25]. Поэтому эти лица требуют тщательного наблюдения. Рутинный скрининг на HBV-инфекцию в виде определения HBsAg и анти-HBc рекомендуется всем пациентам с риском реактивации HBV [26]. Профилактическая терапия пероральными анти-ВГВ-препаратами настоятельно рекомендуется для пациентов с высоким или средним риском реактивации. Для пациентов с низким риском реактивации рекомендуется либо упреждающая терапия, либо выжидательное наблюдение. Среди HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов данные о риске реактивации ВГВ и упреждающей терапии во многих ситуациях весьма противоречивы. В целом риск реактивации HBV намного ниже у

HBsAg-отрицательных и анти-HBc-положительных пациентов, чем у HBsAg-положительных пациентов. Наибольший риск реактивации, требующий упреждающей терапии, связан с использованием схем лечения, истощающих В-клетки или при трансплантации. В большинстве других случаев у пациентов с HBsAg-отрицательным и анти-HBc-положительным результатом рекомендуется тщательное наблюдение.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В конце 1980-х и начале 1990-х годов были опубликованы исследования, которые показывали, что пациенты после трансплантации печени по поводу HBV-инфекции без противовирусной терапии имеют высокий риск рецидива инфекции в трансплантате. Причем у пациентов без репликации и при отсутствии HBeAg частота реинфекции так же высока (от 50 до 75%), как и среди пациентов без этих маркеров вирусной репликации [27]. У реципиентов печени на фоне иммуносупрессивной терапии и с персистенцией HBV-инфекции развивалась агрессивная форма хронического гепатита, переходящая в цирроз печени или отторжение трансплантата в течение 1–2 лет. В 1991 г. Davies et al. ввели термин «фиброзно-холестатический гепатит» для описания уникальной и фатальной формы рецидива HBV-инфекции. Гистологически фиброзно-холестатический гепатит характеризуется баллонной дегенерацией гепатоцитов, умеренным воспалением или его отсутствием, различной степенью перисинусоидального фиброза и холестаза, а также выраженной экспрессией HBsAg и HBeAg при иммуногистохимии [28]. Повышенная внутриклеточная экспрессия антигенов HBV в значительной степени является результатом действия иммунодепрессантов, которые ослабляют иммунный ответ против инфицированных клеток печени и могут напрямую стимулировать репликацию вируса. Трехлетняя выживаемость пациентов с гепатитом В, перенесших трансплантацию в США с 1987-го по 1991 г., составила всего 55% по сравнению с $68\text{--}78\%$ у пациентов, перенесших трансплантацию печени по другим показаниям [29, 30]. Многоцентровое исследование в 1994 г. показало, что ретрансплантация печени при HBV-инфекции была связана с быстрым инфицированием трансплантата и высокой смертностью [31]. В связи с этим наличие у пациентов HBsAg и HBeAg являлось абсолютным противопоказанием для выполнения трансплантации печени, а наличие HBsAg без HBeAg рассматривалось в качестве относительного противопоказания [32].

После разработки протоколов длительной профилактики гепатита В человеческим иммуноглобулином против поверхностного антигена гепатита В (HBIG) в 1987 г. заболевания печени, связанные с

HBV-инфекцией, были включены в показания для выполнения ортотопической трансплантации печени в Европе [33]. Однако в США до середины 1990-х гг. наличие гепатита В являлось относительным противопоказанием к трансплантации.

Препараты интерферонов в свое время были основной противовирусной терапией HBV-инфекции до трансплантации печени, а также использовались и после трансплантации печени, так как без противовирусной терапии выживаемость трансплантата была очень низкой [34]. Связывание интерферона альфа 1-го типа с клеточным рецептором инициирует путь передачи сигнала, ведущий к индукции ряда генов, называемых генами, стимулируемыми интерфероном. Эти гены кодируют множество белков, которые опосредуют противовирусные эффекты интерферона, а также его побочные эффекты. Количество и тяжесть побочных эффектов вместе с инъекционным способом введения и малой эффективностью данной терапии являются основными причинами, почему препараты интерферонов в настоящее время практически не используются. В клинических испытаниях почти у всех пациентов наблюдалось как минимум одно нежелательное явление. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 10% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2а, и у 17% пациентов, получавших пегинтерферон альфа-2b. Около 40% пациентов необходима была коррекция дозы из-за развития побочных эффектов. Наиболее частыми причинами изменения дозы были нейтропения (27% при применении пегинтерферона альфа-2а и 18% – пегинтерферона альфа-2b) и тромбоцитопения (4 и 3% соответственно); 14 и 10% пациентам пришлось прекратить терапию из-за нежелательных явлений [35]. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии были психиатрические (депрессия и раздражительность), системные (например, усталость, головная боль) или диспепсические явления. Большинство пациентов сталкивалось с гриппоподобным синдромом, включающим такие явления, как усталость, лихорадка, озноб, миалгии, артралгии, боли в спине, головная боль, анорексия, тошнота, диарея, нарушение концентрации внимания, нарушение сна, потеря веса, снижение либидо, выпадение волос и подавление костного мозга [36]. Также интерфероновая терапия стимулирует иммунные реакции организма, повышая риск развития отторжения трансплантата, составляя, в среднем 5%. После трансплантации также встречаются гематологические проявления – цитопения, анемия, требующие не только коррекции дозы препаратов, но и введения стимуляторов гемо-, лейкопоза и даже гемотрансфузий (до 50% реципиентов) [37].

В практике многих трансплантационных центров до сих пор используется человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепа-

тита В (HBIG). Некоторые исследования показали, что комбинация HBIG и препаратов прямого противовирусного действия эффективна для предотвращения реактивации HBV [38, 39]. В метаанализе, включающем 1484 пациента, комбинированная терапия HBIG с аналогами нуклеоз(т)идов оказалась более эффективной с точки зрения рецидива HBV-инфекции, чем монотерапия препаратами прямого противовирусного действия, однако в подавляющем большинстве включенных исследований использовался ламивудин, адефовир или их комбинация [40].

В то же время имеется достаточно данных о высокой эффективности монотерапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов после трансплантации печени. Было проведено 53-месячное исследование 362 реципиентов печени по поводу цирроза печени в исходе HBV-инфекции. Ни один из пациентов не получал человеческий иммуноглобулин против поверхностного антигена гепатита В. Половина пациентов получали ламивудин, 39% получали энтекавир, а 12% получали комбинированную терапию ламивудином и адефовиром. Через 3 года частота рецидива HBV-инфекции составила 17; 0 и 7% соответственно в каждой группе [41].

С появлением новых аналогов нуклеозидов с высоким порогом резистентности (энтекавир, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид) концепция необходимости пожизненного применения HBIG для профилактики рецидива HBV ввиду его высокой стоимости, отсутствия стандартных протоколов и неудобства применения в долгосрочной перспективе (только парентеральное введение) начала претерпевать значительные изменения: уменьшение дозы, сокращение курса приема, только интраоперационное введение, что не сопровождалось повышенным риском рецидива HBV при условии совместного применения сильнодействующих аналогов нуклеозидов. В настоящее время продолжают дальнейшие исследования возможности полного исключения HBIG из противовирусной терапии и профилактики рецидива HBV после трансплантации печени [42–44].

Противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции можно разделить на три класса:

- интерфероны;
- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, телбивудин, энтекавир);
- нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (адефовир, тенофовира дизопраксил фумарат, тенофовира алафенамид).

В настоящее время препараты интерферона, а также ламивудин, телбивудин и адефовир практически не используются, особенно после трансплантации печени, ввиду высокого риска развития побочных явлений, резистентности и низкой эффективности данных препаратов. Несколько метаанализов пока-

зали менее благоприятный исход использования ламивудина для лечения и профилактики реактивации HBV по сравнению с энтекавиром или тенофовиром [45–47]. В качестве монотерапии используются наиболее мощные противовирусные препараты, характеризующиеся высоким генетическим барьером резистентности – тенофовир и энтекавир. Целью противовирусной терапии является достижение и поддержание отрицательного уровня ДНК HBV.

Энтекавир – пероральный аналог нуклеотида, фосфорилируется с образованием активного трифосфата. Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-трифосфатом, энтекавира трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: 1) прайминг HBV полимеразы, 2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и 3) синтез позитивной нити HBV ДНК. Энтекавира трифосфат является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз. Наличие мутаций устойчивости HBV к ламивудину повышает риск развития резистентности к энтекавиру. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и при необходимости смена противовирусной терапии. Применяется препарат в дозе 0,5–1 мг/сут.

Тенофовира дизопроксила фумарат в организме превращается в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата. Тенофовир в последующем превращается в активный метаболит – тенофовира дифосфат. Является нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы. Применяется препарат в дозе 300 мг/сут.

Тенофовира алафенамид представляет собой фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Проникает в первичные гепатоциты путем пассивной диффузии и переносится транспортерами печеночного захвата – транспортными полипептидами органических анионов. В первичных гепатоцитах тенофовира алафенамид в первую очередь гидролизуетсся с помощью карбоксилэстеразы-1 с образованием тенофовира. Внутриклеточный тенофовир впоследствии фосфорилируется до фармакологически активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию вируса гепатита В путем внедрения в вирусную ДНК с помощью обратной транскриптазы вируса гепатита В, что приводит к обрыву цепи ДНК. Препарат применяется в дозе 25 мг/сут.

Еще одной стратегией профилактики рецидива HBV-инфекции является индукция активного иммунитета путем вакцинации [48]. Исследования Bienzle et al. показали возможность успешной вакцинации после трансплантации печени [49]. Вакцины, нацеленные на домен preS1, которые потенциально могут преодолеть иммунную толерантность к HBV, демонс-

трируют многообещающую эффективность в развитии иммунного ответа в клинических исследованиях. С другой стороны, вакцины против HBV могут быть более эффективными в профилактике инфекции *de novo* гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов. В исследовании 71 HBsAg-отрицательного пациента, получившего анти-HBc-положительные трансплантаты, у 54 пациентов, у которых была проведена вакцинация, HBV-инфекция *de novo* не развивалась [50].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Возможности проведения противовирусной терапии энтекавиром и тенофовиром дезопраксил фумаратом для лечения HBV-инфекции в посттрансплантационном периоде могут быть ограничены развитием резистентности к длительно принимаемому препарату, почечной дисфункции на фоне сочетанного приема с нефротоксичными препаратами, прежде всего с ингибиторами кальциневрина, а также наличием остеопороза.

При нарушении функции почек доза тенофовира дизопроксила фумарата должна корректироваться при клиренсе креатинина <50 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин увеличивается интервал между приемами в два раза. Пациентам с клиренсом креатинина от 10 до 29 мл/мин следует применять тенофовира дизопроксила фумарат один или два раза в неделю. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, тенофовир дизопроксил можно использовать после каждого сеанса гемодиализа или каждые 7 дней.

Проводились исследования, изучающие эффективность и безопасность приема тенофовира алафенамида у пациентов с хронической болезнью почек, которые показали превосходство препарата в сравнении с тенофовира дизопраксил фумаратом в воздействии на почечную функцию и ремоделирование костной ткани на 48-й и 96-й неделях. Продемонстрирована достоверная разница в снижении СКФ: 0,6 мл/мин против 5,4 мл/мин у HBeAg-позитивных пациентов ($p < 0,0001$), 1,8 мл/мин против 4,8 мл/мин у HBeAg-негативных пациентов ($p = 0,004$). Также сообщалось о значительно меньшем процентном снижении минеральной плотности кости в области тазобедренного сустава по сравнению с пациентами, получавшими тенофовир дезопраксил фумарат (0,10% против 1,72% у HBeAg-положительных пациентов, $p < 0,0001$; и 0,29% против 2,16% у HBeAg-отрицательных, $p < 0,0001$) и позвоночника (0,42% против 2,29% у HBeAg-положительных, 0,88% против 2,51% у HBeAg-отрицательных) [51]. Также проводились исследования по применению тенофовира алафенамида у пациентов после транс-

плантации печени при наличии хронической болезни почек (ID NCT02862548). Было продемонстрировано достоверное увеличение СКФ через 48 недель после начала приема тенофовира алафенамида у пациентов после трансплантации печени, принимающих ингибиторы кальциневрина, снижение уровня АЛТ по сравнению с его активностью на фоне приема тенофовира дизопроксила фумарата [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени при отсутствии противовирусной терапии высокий, что является важным прогностическим фактором, снижающим выживаемость реципиентов и трансплантатов печени. Также имеется определенный риск развития HBV-инфекции *de novo* после трансплантации печени, что требует назначения противовирусной терапии.

На основании анализа опубликованных работ, посвященных изучению реактивации HBV-инфекции и HBV-инфекции *de novo* у пациентов, перенесших трансплантацию печени, можно констатировать, что проведение эффективной противовирусной терапии необходимо для улучшения исходов трансплантации и выживаемости пациентов.

С учетом отсутствия общепринятых протоколов, описывающих особенности лечения HBV-инфекции после трансплантации печени, а также наличия небольшого количества исследований, посвященных изучению применения препаратов прямого противовирусного действия после трансплантации печени, в настоящем исследовании предпринята попытка объединения имеющихся данных о течении HBV-инфекции после трансплантации печени, эффективности противовирусной терапии, отдаленных результатов – выживаемости трансплантатов и пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (1): 14–21.
2. Jiang Y et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell carcinoma.* 2021; 8: 435–450.
3. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol.* 2009; 19 (4): 231–234.
4. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31 (3): 249–255.
5. Chen Y, Tian Z. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. *Front Immunol.* 2019 Aug; 10: 2048.
6. Chen HY et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019; 68 (3): 512–521.
7. Terrault NA et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63 (1): 261–283.
8. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017; 21 (2): 289–301.
9. Castells L et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8 (10): 892–900.
10. Devarbhavi HC et al. Preliminary results: outcome of liver transplantation for hepatitis B virus varies by hepatitis B virus genotype. *Liver Transpl.* 2002; 8 (6): 550–555.
11. Marzano A et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl.* 2005; 11 (4): 402–409.
12. Roche B, Samuel D. Withdrawal of posttransplant hepatitis B virus prophylaxis: A blind test. *Liver Transpl.* 2016; 22 (9): 1183–1185.
13. Faria LC et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008; 134 (7): 1890–1899.
14. Rehmann B et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2 (10): 1104–1108.
15. Werle-Lapostolle B et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004; 126 (7): 1750–1758.
16. Sung JY et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology.* 2005; 128 (7): 1890–1897.
17. Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu. Rev. Pathol.* 2006; 1: 23–61.
18. Löwenberg M et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med.* 2007; 13 (4): 158–163.
19. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol.* 2013; 191 (12): 5785–5791.
20. Shu-Sen Zheng et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B virus reinfection following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002; 1 (3): 327–329.
21. Adam R et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018; 31 (12): 1293–1317.
22. Li MS et al. The strategy and efficacy of prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation for HBV-related diseases in the era of potent nucleos(t)ide analogues: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2021; 22 (2): 91–101.
23. Saidy RRO et al. Clinical and Histological Long-Term Follow-Up of *De Novo* HBV-Infection after Liver Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (8): 767.

24. Adil B et al. Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Recurrence in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis B Virus and Hepatitis B Virus Plus Hepatitis D Virus. *Transplant Proc.* 2016; 48 (6): 2119–2123.
25. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (8): 983–989.
26. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. *JAMA.* 2015; 313 (16): 1617–1618.
27. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50 (3): 661–662.
28. O'Grady JG et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol.* 1992; 14 (1): 104–111.
29. Davies SE et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology.* 1991; 13 (1): 150–157.
30. Harrison RF et al. Recurrent hepatitis B in liver allografts: a distinctive form of rapidly developing cirrhosis. *Histopathology.* 1993; 23 (1): 21–28.
31. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Trends in liver transplantation in the United States. *Clin Transpl.* 1993; 19: 35.
32. Crippin J et al. Retransplantation in hepatitis B – a multicenter experience. *Transplantation.* 1994; 57 (6): 823–826.
33. Van Thiel DH et al. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology.* 1984; 4 (1 Suppl): 79S–83S.
34. Lauchart W, Müller R, Pichlmayr R. Long-term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allografts. *Transplant Proc.* 1987; 19 (5): 4051–4053.
35. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (11): 1629–1636.
36. Terrault NA et al. Interferon alfa for recurrent hepatitis B infection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996; 2 (2): 132–138.
37. Crespo G et al. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2012; 142 (6): 1373–1383.e1.
38. Karasu Z et al. Low-dose hepatitis B immune globulin and higher-dose lamivudine combination to prevent hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Antivir Ther.* 2004; 9 (6): 921–927.
39. Takaki A, Yagi T, Yamamoto K. Safe and cost-effective control of post-transplantation recurrence of hepatitis B. *Hepatol Res.* 2015; 45 (1): 38–47.
40. Wang P et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e104480.
41. Fung J et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (6): 942–948.
42. Готье СВ и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (1): 6–14. Gauthier SV et al. One hundred deceased donor liver transplantations at a single center. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (1): 6–14.
43. Маломуз ОИ, Чекецова ЕВ, Хизроев ХМ, Пец ВА, Фокин СВ, Таранов ВА и др. HBV-инфекция de novo у пациентов после ортотопической трансплантации печени: клиническая и вирусологическая характеристика пациентов, оценка эффективности противовирусной терапии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (3): 24–30. Malomuzh OI, Chekletsova EV, Khizroyev XM, Pets VA, Fokin SV, Taranov VA et al. HBV-infection de novo after orthotopic liver transplantation: clinical and virological characteristics, assessment of antiviral therapy effectiveness. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (3): 24–30.
44. Цирульникова ОМ, Умрик ДВ, Монахов АР, Зубенко СИ. Профилактика рецидива гепатита В после трансплантации печени: а так ли необходим иммуноглобулин? *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (S): 60–61. Tsirul'nikova OM, Umrik DV, Monakhov AR, Zubenko SI. Profilaktika retsidiva gepatita B posle transplantatsii pecheni: a tak li neobkhodim immunoglobulin? *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2021; 23 (S): 60–61.
45. Huang KW et al. Efficacy and Safety of Lamivudine Versus Entecavir for Treating Chronic Hepatitis B Virus-related Acute Exacerbation and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51 (6): 539–547.
46. Govan L et al. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27 (8): 882–894.
47. Chun Yang et al. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation. *Ann Hepatol.* 2016; 15 (4): 501–511.
48. Fung J. HBV therapeutic vaccines and cccDNA inhibitors – emergence of a cure. *Liver Transpl.* 2016; 22 (S1): 52–56.
49. Bienzele U et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology.* 2003; 38 (4): 811–819.
50. Wang SH et al. Active immunization for prevention of de novo hepatitis B virus infection after adult living donor liver transplantation with a hepatitis B core antigen-positive graft. *Liver Transpl.* 2017; 23 (10): 1266–1272.
51. Chan HLY et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBsAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1 (3): 185–195.
52. Sripongpun P et al. Potential Benefits of Switching Liver Transplant Recipients to Tenofovir Alafenamide Prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (3): 747–749.

Статья поступила в редакцию 7.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 7.04.2022

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ АУТОИММУННОМ ГЕПАТИТЕ. КОГДА ПОКАЗАНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ? (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.М. Ильинский¹, О.М. Цирульников^{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

Аутоиммунный гепатит (АИГ) может возникнуть в любом возрасте, более распространен у женщин, чем у мужчин. Болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных экологическим факторам. Патогенез АИГ до конца не изучен, но в нем участвует агрессивный клеточный иммунный ответ. Различные цитокины также влияют на патогенез и тяжесть АИГ. Это заболевание характеризуется повышенным уровнем трансаминаз: аспартат- и аланинаминотрансферазы. Гистология печени имеет решающее значение для диагностики и контроля эффективности лечения АИГ. Диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике. Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов. Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы преднизолона или преднизолона с добавлением азатиоприна. Положительный эффект при лечении стероидами наблюдается у 80–90% больных. Примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидными препаратами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии: микофенолата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. Опубликован опыт применения инфликсимаба и ритуксимаба. При естественном течении АИГ и резистентности к терапии имеется тенденция развития цирроза печени и прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, АИГ, патогенез, гистология, лечение.

HISTORICAL ASPECTS AND CURRENT UNDERSTANDING OF AUTOIMMUNE HEPATITIS. WHEN IS LIVER TRANSPLANTATION INDICATED? (REVIEW)

I.M. Iljinsky¹, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Autoimmune hepatitis (AIH) can occur at any age and is more common in women. The disease is a manifestation of autoimmune predisposition caused in genetically susceptible people exposed to certain environmental factors. The pathogenetic mechanism of AIH is not yet fully understood, but it involves an aggressive cellular immune response. The pathogenesis and severity of AIH also depend on various cytokines. This disease is characterized

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

Corresponding author: Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

by elevated levels of transaminases – aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). Liver histology plays a crucial role in confirming or supporting the clinical diagnosis of AIH. Diagnosis of AIH remains a challenge in clinical practice. AIH is one of the few liver diseases for which pharmacologic treatment has been shown to improve survival. Standard treatment is based on high-dose prednisone alone or prednisolone plus azathioprine. It leads to disease remission in 80%-90% of patients. Approximately 20% of patients do not respond to the standard steroid treatment and are treated with second-line immunosuppressive drugs: mycophenolate mofetil, budesonide, cyclosporine, tacrolimus, everolimus, and sirolimus. There have been reports on the use of infliximab and rituximab. In the natural course of AIH and resistance to therapy, there is a tendency for cirrhosis to develop and for the disease to progress to an end stage. These patients, as well as those diagnosed with fulminant liver failure, require liver transplantation.

Keywords: autoimmune hepatitis, AIH, pathogenesis, histology, treatment.

В 1950 году J. Waldenstrom опубликовал первое описание гепатита, который только в 1992 году получил название «аутоиммунный гепатит». Ранее это заболевание обозначали различными терминами, чаще всего используя «аутоиммунный хронический активный гепатит» [1]. Это редкое заболевание печени [2–6], которое встречается у детей и взрослых всех возрастов и которое характеризуется прогрессирующей воспалительной гепатопатией [7]. G.J. Webb et al. [8] определяют АИГ как редкий идиопатический синдром, при котором происходит разрушение гепатоцитов, обычно связанное с аутоантителами. При АИГ может развиваться острая печеночная недостаточность [1], или заболевание может приобрести хроническое течение с исходом в терминальную стадию, требующую проведения трансплантации печени [1, 2, 7].

Классификация АИГ. В настоящее время различают два типа АИГ. Наличие антител к гладкомышечным и/или антиядерным антигенам определяет АИГ типа 1, в то время как присутствие антител к микросомальным антигенам почек/печени и/или цитозольным антигенам печени определяет АИГ типа 2 [4, 9]. Ранее выделяли третий тип АИГ, при котором имеются антитела к растворимому антигену печени (SLA-положительный АИГ). Позднее было обнаружено, что SLA может быть при АИГ типа 1 и при криптогенном циррозе печени. АИГ, ассоциированный с наличием иммуноглобулина G4 (IgG4), был признан новым заболеванием [10].

Эпидемиология АИГ. Аутоиммунный гепатит может возникнуть в любом возрасте [7]. Средний возраст взрослых пациентов при постановке диагноза АИГ составляет 58,6 года [11]. Частота встречаемости АИГ достигает максимума примерно в возрасте 70 лет как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость ниже в молодом возрасте. В Японии частота АИГ у лиц обоего пола достигает пика примерно в 60 лет [12]. Тем не менее АИГ более распространен у женщин, чем у мужчин [4, 7, 13, 14]. Среди взрослого населения женщины болеют чаще, чем мужчины в соотношении от 3 : 1 до 8 : 1. В исследовании K. Abe

et al. [11] соотношение женщин и мужчин, страдавших АИГ, было 9 : 2. Болеют преимущественно молодые женщины.

По данным M. Werner et al. [15], АИГ является довольно редким заболеванием среди жителей *Швеции*. Его частота составляет 0,85 на 100 000 жителей. В 76% наблюдений заболевали женщины. У них пик заболеваемости приходится на постменопаузальный период, в то время как у мужчин – на поздний подростковый возраст. Аутоантитела, указывающие на АИГ типа 1, были обнаружены у 79% пациентов. Почти у половины больных (49%) были обнаружены другие сопутствующие аутоиммунные заболевания.

L. Grønbaek et al. [16] выделили из общенациональных регистров здравоохранения *Дании* пациентов с АИГ (n = 1721), лечившихся в период с 1994-го по 2012 год. Уровень заболеваемости составил 1,68 на 100 000 населения в год, и он удвоился в течение периода исследования. Из 1318 пациентов, которым была сделана биопсия при постановке диагноза, у 28,3% диагностирован цирроз печени. В первый год после постановки диагноза у больных АИГ смертность была в шесть раз выше, чем в общей популяции; позже их смертность оставалась в два раза выше. Их 10-летняя кумулятивная смертность составила 26,4% (95% доверительный интервал 23,7–29,1). Непосредственная причина смерти у 38,6% пациентов была связана с патологией печени.

В 2015 году в *Японии* было проведено общенациональное обследование пациентов с АИГ (n = 1682), лечившихся в период с 2009-го по 2013 год в 437 больницах и клиниках. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 60 лет. Среди пациентов преобладали женщины (87,1%). Уровень сывороточного иммуноглобулина G был высоким, достигая максимума в 1,5–2,0 г/дл. Гистологические диагнозы «острый гепатит», «хронический гепатит» и «цирроз печени» были установлены у 11,7; 79,6 и 6,7% пациентов соответственно. В дополнение к повышению уровня аминотрансфераз у пациентов с острым гепатитом была выше частота эмпериоплеизиса, а также чаще была положительная реакция

на HLA-DR2, чем у пациентов с хроническим гепатитом. Примерно 80% пациентов получали кортикостероиды, и у 97,7% из них состояние улучшилось. Стероидную пульс-терапию чаще назначали пациентам с острым гепатитом, чем с хроническим гепатитом [12].

Распространенность АИГ в *Азиатско-Тихоокеанском регионе* ниже, чем в *Европе* и *Америке*. В *Сингапуре* и *Брунее* заболеваемость составляет 4–5 человек, в *Европе* – 10–20 человек, а на *Аляске* достигает 43 человек на 100 000 населения. У европейских и американских пациентов заболевание протекает более тяжело, характеризуется преобладанием HLA-DR3-гаплотипа, развитием в более молодом возрасте, чаще на момент диагностики заболевания имеется цирроз печени, более повышено содержание IgG [17].

Этиология АИГ. Причина развития АИГ остается неизвестной [18], хотя в его развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [3, 4, 7]. Другими словами, болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных вероятным экологическим факторам [19].

На печень постоянно воздействует большое количество различных антигенов: патогенные инфекционные агенты, токсины, опухолевые клетки, пищевые антигены и другие. Потеря толерантности к собственным антигенам может привести к АИГ. Современная парадигма гласит, что заболевание возникает у генетически восприимчивых субъектов в результате аутоиммунных процессов, вызванных неизвестными факторами, среди которых могут быть инфекции, химикаты, лекарственные препараты. В настоящее время найдена четкая ассоциация АИГ: 1) с вариациями HLA, 2) другими генами, не относящимися к HLA, 3) женским полом и 4) окружающей средой [8].

Факторы риска АИГ. Преди́кторы АИГ четко не определены, но сравнительно давно установлено существование генетической предрасположенности к АИГ. Аутоиммунный гепатит не наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или половому типу. Способ наследования нарушений неизвестен и включает в себя нарушение одного или нескольких генов, работающих самостоятельно или совместно [20].

У АИГ типа 1 генетическая предрасположенность определяется сильной связью с антигенами HLA DRB1*0301 и DRB1*0401. Кроме того, ген, кодирующий цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) на хромосоме 2q33, также может влиять на аутоиммунитет [21]. Аналогичным образом и в Европе, и в Северной Америке предрасположенность

к АИГ типа 1 имеется у лиц при наличии у них антигенов HLA DR3 (DRB1*0301) и DR4 (DRB1*0401). В исследовании, проведенном в Японии, у пациентов с АИГ типа 1 выявлено наличие аллелей DRB1, кодирующих гистидин в позиции 13.

Предрасположенность к аутоиммунному гепатиту типа 2 передается через антигены HLA DR7 (DRB1*0701) и DR3 (DRB1*0301). У пациентов с антигенами DRB1*0701 заболевание протекает более агрессивно и имеет худший исход [22].

Важную роль в аутоиммунных процессах играют не только гены основного комплекса гистосовместимости, но и гены, участвующие в иммунной регуляции и сохранении иммунного гомеостаза, в частности, участвующие в апоптозе. По данным К. Agarwal et al. [21], полиморфизм гена Fas в положении -670 не влияет на заболеваемость АИГ, но влияет на раннее развитие цирроза печени. Цирроз печени чаще встречался у пациентов с генотипами аденозин/аденозин или аденозин/гуанин, чем у пациентов с генотипом гуанин/гуанин (29% против 6%).

Патогенез АИГ. Механизм возникновения и развития АИГ до конца не изучен, но в нем участвует агрессивный клеточный иммунный ответ [20]. При воздействии пока неизвестных триггеров происходит нарушение механизмов, регулирующих иммунитет. В результате развивается патологический иммунный ответ, опосредованный Т-клетками и направленный против аутоантигенов печени [23]. Иммунные реакции неадекватно контролируются поврежденными регуляторными Т-клетками [4]. Поэтому количественные и функциональные дефекты регуляторных Т-клеток играют решающую роль в возникновении и сохранении аутоиммунного повреждения печени при АИГ [7, 8].

Различные цитокины влияют на патогенез и тяжесть АИГ [24]. Считают, что сложное взаимодействие провоспалительных цитокинов и цитокинов Th17, а также подавление Treg IL-12p40 играют центральную роль в патогенезе АИГ. Уровень IL-21 в сыворотке крови достоверно повышается у больных с тяжелым АИГ по сравнению с больными, у которых АИГ протекает в легкой форме. Уровень IL-21 в сыворотке крови положительно коррелирует с уровнем общего билирубина и степенью некровоспалительной активности в биоптатах печени [11].

Интерлейкин-33 (IL-33), обладающий провоспалительной активностью, и его растворимый рецептор ST2 (sST2) вовлечены в патогенез многих аутоиммунных заболеваний. В печени IL-33 секретируется гепатоцитами и эндотелиальными клетками сосудов, включая синусоиды. Их сывороточные уровни достоверно выше у пациентов с АИГ, чем у здоровых лиц и у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями

ями. Уровни сывороточного IL-33 и sST2 значительно выше при остром начале, чем при хроническом АИГ [18]. Концентрация сывороточного IL-33 у пациентов с острым началом АИГ положительно коррелирует с гипергаммаглобулинемией (IgG, IgM и IgA), повреждением печени (гамма-глутамилтрансферазой и щелочной фосфатазой) и уровнем провоспалительных цитокинов (IL-17A и IL-4) [25]. Уровень IL-33 и sST2 в сыворотке крови больных АИГ положительно коррелирует с уровнем общего билирубина, аланинаминотрансферазы и некровоспалительной активностью, но отрицательно коррелирует с сывороточным альбумином и протромбиновым временем. У пациентов с АИГ, реагирующих на лечение преднизолоном, после лечения достоверно снижаются уровни сывороточного IL-33 и sST2. Интересно, что высокий уровень IL-33 в сыворотке крови связан со значительно более высоким риском рецидива заболевания [18]. Авторы пришли к следующим выводам: 1) IL-33 и sST2 играют важную роль в патогенезе и тяжести АИГ; 2) они могут стать перспективной мишенью при лечении этого заболевания.

Биохимические изменения. Аутоиммунный гепатит характеризуется повышенным уровнем трансаминаз [3–5]: аспартат- и аланинаминотрансферазы [14]. Независимо от возраста, пола и этнической принадлежности можно заподозрить наличие АИГ у пациентов с необъяснимым повышением уровня печеночных ферментов и/или циррозом печени. Уровни сывороточных аминотрансфераз у пациентов с АИГ варьируют в широких пределах, а аутоантитела присутствуют не всегда [26].

Иммунологические проявления. При АИГ в сыворотке крови присутствуют органоспецифические и неорганоспецифические аутоантитела и имеется повышенный уровень IgG [3–6, 14, 23]. По данным В.Н. Kim et al. [13], антиядерные антитела, антитела к гладким мышцам и микросомальные антитела печени/почек присутствуют у 94,2; 23,0 и 2,9% пациентов с АИГ соответственно.

При остром течении, в отличие от хронического типа АИГ, часто бывают атипичные иммуносерологические проявления [27]. Так, уровень IgG может оставаться в пределах нормы. По данным A.W. Lohse и G. Mieli-Vergani [28], от 5 до 10% пациентов с АИГ имеют нормальный уровень IgG на момент постановки диагноза. В другом исследовании [26] у 39% (27/70) пациентов с АИГ также был нормальный уровень IgG. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что у многих пациентов с АИГ имеются нетипичные проявления заболевания. У этих больных диагностировать АИГ можно только при наличии, помимо высокого титра аутоантител, гистологической картины, «типичной» для этого заболевания.

Поэтому тесное сотрудничество между гепатологами и патологами имеет решающее значение для точности диагностики АИГ [27].

При АИГ происходит активация Т-хелперов (Т(Н)0). При наличии интерлейкина 12 (IL-12) или IL-4 Т(Н)0 лимфоциты могут дифференцироваться в Т(Н)1 клетки, играющие ведущую роль в активации макрофагов. Повышение экспрессии HLA класса I делает клетки печени уязвимыми для атаки CD8 Т-клетками и индуцирует экспрессию HLA класса II гепатоцитов. Кроме того, Т(Н)1 клетки могут дифференцироваться в Т(Н)2 клетки, которые продуцируют IL-4, IL-10 и IL-13. Эти цитокины способствуют выработке антител В-лимфоцитами. Распознавание аутоантигенов жестко контролируется регулирующими механизмами, такими, например, как CD4+CD25 регуляторные Т-клетки. Таким образом, АИГ характеризуется количественным и функциональным нарушением регуляторных Т-клеток, что ведет к сохранению эффекторных иммунных реакций с последующим персистирующим разрушением печени [29, 30].

При АИГ в периферической крови увеличивает количество фолликулярных хелперных Т-клеток (Tfh), экспрессирующих интерлейкин – 21 (IL-21), который относится к семейству цитокинов типа 1. Этот интерлейкин оказывает различные эффекты на иммунную систему, включая активацию В-клеток, дифференцировку плазматических клеток и выработку иммуноглобулинов. Оказалось, что уровень IL-21 достоверно повышается в сыворотке крови пациентов с АИГ по сравнению с другими заболеваниями печени и контролем ($p < 0,0001$). Причем повышение уровня было тем выше, чем тяжелее протекал АИГ ($p < 0,05$). Кроме того, у больных АИГ уровень сывороточного IL-21 положительно коррелировал с уровнем общего сывороточного билирубина ($p < 0,05$), уровнем некровоспалительной активности ($p < 0,005$) и отрицательно – с уровнем сывороточного альбумина ($p < 0,05$). При ремиссии АИГ уровень IL-21 в сыворотке крови остается повышенным и положительно коррелирует с уровнем IgG в сыворотке крови ($p < 0,01$). В мононуклеарных клетках периферической крови экспрессия таких факторов, как Bcl-6 и IL-21, у больных АИГ достоверно выше, чем у здоровых добровольцев [11]. Авторы заключают, что IL-21 играет важную роль в патогенезе АИГ и может представлять собой перспективную мишень в лечении этого заболевания.

Аутоиммунный гепатит ассоциируется с преобладанием экспрессии Т-хелперов 1 (Th1) и уменьшением количества и снижением функции регуляторных Т-клеток (Tregs). Роль циркулирующих активирован-

ных Tfh и плазматических клеток в патогенезе АИГ связана с гипергаммаглобулинемией [31].

Патоморфология. Гистология печени имеет решающее значение для диагностики АИГ, особенно при использовании упрощенных критериев IAHG [32]. По мнению некоторых исследователей [33], выполнение биопсии для диагностики АИГ можно исключить у пациентов с наличием других клинических критериев этого заболевания. Однако в настоящее время выполнение биопсии печени остается обязательным для диагностики АИГ [34]. Кроме того, биопсии печени выполняют для контроля эффективности лечения этого заболевания, а также определения стратегии дальнейшего лечения.

Наиболее типичной, но неспецифической патогистологической находкой при АИГ является наличие пограничного (син.: интерфейсного) гепатита, при котором имеет место воспаление не только портальных трактов, но и перипортальной паренхимы, с инфильтрацией ее лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами [3, 4, 6, 14, 18, 23]. Лимфоцитарный воспалительный инфильтрат содержит большое количество CD4+ Т-клеток [8]. Высокое содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате также является одним из основных гистологических показателей АИГ. При тяжелом и прогрессирующем заболевании присутствуют центрилобулярные повреждения и некроз, а также мостовидные некрозы.

В исследовании Ю.Г. Сандлер с соавт. [35] у 96% (79/82) пациентов с АИГ были морфологические признаки пограничного гепатита с инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и плазматических клеток; кроме того, диагностировали эмпириоплез – 60% (49/82) и образование розеток – 23% (19/82).

Некроз гепатоцитов ведет к фиброзу печени [8]. Фиброз и цирроз печени могут иметь место даже при подостром течении заболевания [28]. На момент диагностики заболевания почти у 30% пациентов уже имеется цирроз печени [36], а в исследовании К. Abe et al. [11] – только у 18,2% пациентов. При АИГ лечение кортикостероидами приводит к частичному восстановлению морфологии печени у 53–57% пациентов. Прогрессирование фиброза замедляется или предотвращается у 79% больных. Если не удается полностью подавить воспалительную активность в течение 12 месяцев, то продолжается прогрессирование цирроза у 54% больных, а у 15% наступает смерть или необходимость в трансплантации печени [37]. Несмотря на лечение, почти у половины пациентов (46%) при наличии улучшения биохимических показателей сохраняется гистологическая активность АИГ [38].

У пациентов при остром течении АИГ, в отличие от хронического типа заболевания, часто бывают атипичные гистологические проявления [27, 34]. Хронический АИГ гистологически характеризуется пограничным гепатитом, инфильтрацией плазматическими клетками и центрилобулярным некрозом. Острый АИГ гистологически достоверно не отличается от хронического. Однако такие гистологические находки, как дольковое воспаление, наличие макрофагов и очаговый некроз или некроз отдельных гепатоцитов, были значительно более частыми у пациентов с острым АИГ, тогда как портальный фиброз был значительно более частым у пациентов с хроническим АИГ [27]. Основываясь на патогистологических данных, авторы полагают, что почти все больные с острым АИГ могут представлять собой пациентов с обострением бессимптомного хронического АИГ, существовавшего ранее.

Диагностические критерии, обычно используемые для классического хронического АИГ, применимы к острому варианту, но острое начало АИГ может сопровождаться дополнительными патологическими признаками – наличием центрилобулярного некроза. Тем не менее центрилобулярный некроз также является особенностью лекарственного повреждения печени. Отсутствуют гистологические отличия, позволяющие дифференцировать лекарственное повреждение печени от острого начала АИГ. Более того, иммуноопосредованное медикаментозное поражение печени делает диагностику еще более сложной [34].

Важно отметить, что иммуногистохимические исследования выявили высокую экспрессию IL-33 в срезах печени у пациентов с АИГ. Экспрессия IL-33 при АИГ сосредоточена в зонах воспаления и наблюдается в ядрах эндотелия синусоидов и других сосудов, но отсутствует во внутривнутрипеченочных желчных протоках [18].

Иммуногистохимическое фенотипирование клеток воспаления в печени показывает преобладание Т-клеток. Среди них большинство представляло собой CD4 хелперы/индукторы, а количество CD8 цитотоксических/супрессоров было незначительным. Кроме того, в инфильтратах присутствовали натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и В-лимфоциты [8, 29].

Упрощенная оценка является надежным и простым инструментом для диагностики АИГ. Однако обе системы не могут эффективно выявлять аутоиммунный компонент гепатита у больных АИГ с сопутствующими аутоиммунными или не аутоиммунными заболеваниями печени [39]. По мнению авторов, их исследование также убедительно подтверждает важность выполнения биопсии печени при обследовании пациентов.

Аутоиммунный гепатит и злокачественные новообразования. У пациентов с АИГ отмечен высокий риск развития злокачественных новообразований, что обусловлено иммунологическими нарушениями, применением иммуносупрессивных средств и хроническим воспалением. L. Grønbaek et al. [16] установили, что при АИГ десятилетний кумулятивный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 0,7%. Мужской пол и цирроз печени связаны с высокой смертностью и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. У 3,6% пациентов непосредственной причиной смерти была гепатоцеллюлярная карцинома. Еще более высокие показатели развития злокачественных опухолей при АИГ приводят T. Arinaga-Hino et al. [40]. В их исследовании из 256 пациентов, страдавших АИГ, у 27 (10,5%) развились злокачественные новообразования. Из них у 11 (4,3%) пациентов был рак печени, а у 16 (6,3%) – внепеченочные злокачественные новообразования. Факторами риска рака гепатобилиарной системы при АИГ были низкие уровни аланин-аминотрансферазы ($p = 0,0226$), низкий уровень тромбоцитов ($p < 0,0001$) и цирроз печени ($p = 0,0004$). Фактором риска внепеченочных злокачественных новообразований служил возврат АИГ ($p = 0,0485$).

Диагностика. В 1993 году Международная группа по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) для научных целей кодифицировала диагностические критерии с

вероятным или определенным АИГ [41]. В 1999 году IAIHG пересмотрела описательные диагностические критерии с целью оптимизации диагностики АИГ у лиц с атипичными проявлениями заболевания, а также для повышения точности исключения холестатических аутоиммунных заболеваний печени (первичного билиарного холангита и первичного склерозирующего холангита). В результате пересмотра специфичность критериев была улучшена до 90%. Пересмотренные критерии также показали очень хорошую эффективность у пациентов с немногочисленными или атипичными признаками АИГ [42]. Однако диагностические критерии АИГ по-прежнему оставались сложными, включающими 13 компонентов и 29 возможных классов, что ограничивало их применение в повседневной клинической практике. Поэтому в 2008 году была разработана упрощенная система подсчета баллов для диагностики АИГ в рутинной клинической практике [43, 44]. Эти критерии состоят только из четырех доступных параметров: гистология печени, титры аутоантител, уровень IgG и исключение вирусного гепатита (табл.). Из общего числа восьми баллов вероятный диагноз АИГ ставят при шести баллах, а определенный диагноз АИГ – при семи или восьми баллах. Упрощенные критерии были первоначально определены и подтверждены в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 11 международных центров из Америки, Европы и Азии [44]. В этом исследовании в обязательном порядке включали также ответ на иммуносупрессивную терапию у всех больных АИГ. В дальнейшем упрощенную систему диагностики АИГ стали использовать в многочисленных других исследованиях [32, 39, 45–51].

Е.М. Hennes et al. [44] (2008) сообщил о 88% чувствительности и 97% специфичности для диагностики вероятного АИГ (≥ 6 баллов) и 81% чувствительности и 99% специфичности для диагностики определенного АИГ (≥ 7 баллов). Несколько других исследований подтвердили чувствительность и специфичность упрощенной системы подсчета баллов для диагностики АИГ у американских [37], мексиканских [52] и корейских [13] пациентов. В этих исследованиях чувствительность и специфичность для вероятного АИГ варьировали от 65 до 95% и от 90 до 98% соответственно, в то время как чувствительность и специфичность для определенного АИГ варьировали от 15 до 87% и 99 до 100% соответственно. Используя упрощенные критерии, Н. Wobser et al. [26] определили общую чувствительность и специфичность для диагноза вероятного АИГ (оценка ≥ 6 баллов) 96 и 97% соответственно. Для диагностики определенного АИГ (оценка ≥ 7 баллов) чувствительность и специфичность были 43 и 100% соответственно.

Таблица

Упрощенные диагностические критерии АИГ [44]
Simplified diagnostic criteria for AIH [44]

Показатель	Пороговое значение	Баллы
Только ANA или SMA	$\geq 1 : 40$	1
ANA или SMA	$\geq 1 : 80$	2
или LKM	$\geq 1 : 40$	
или SLA	положительная	
IgG	> верхней границы нормы	1
	> более чем в 1,10 раза	2
Наличие гистологических признаков	совпадающих с АИГ	1
	типичных для АИГ	2
Отсутствуют вирусные гепатиты	да	2

Примечание. ANA – антиядерные антитела; SMA – антигладкомышечные антитела; LKM – анти-печень/почки микросомальные антитела; SLA – антирастворимые печеночные антитела. При 6 баллах – вероятный АИГ; ≥ 7 – вполне определенный АИГ.

Note. ANA – antinuclear antibodies; SMA – smooth muscle cell antibodies; LKM – liver-kidney microsomal antibodies; SLA – soluble liver/liver-pancreas antibodies. ≥ 6 – probable AIH; ≥ 7 – definite AIH.

В исследовании D. Qiu et al. [32] при диагностике вероятного АИГ у китайских пациентов упрощенные критерии имели чувствительность и специфичность 90 и 95% соответственно. Это хорошо согласовалось с более строгими пересмотренными исходными критериями, которые имели чувствительность и специфичность 100 и 93% (соответственно) для вероятного АИГ. Кроме того, прогнозируемость пересмотренных исходных критериев и упрощенных критериев составила 96 и 94% для вероятного АИГ и 88 и 87% для определенного АИГ соответственно. Авторы пришли к заключению о высокой чувствительности и специфичности упрощенных критериев для диагностики АИГ у китайских пациентов.

При АИГ могут быть признаки холестаза, которые выходят за рамки кодифицированных диагностических критериев. У пациентов с АИГ могут быть антимитохондриальные антитела, повреждение или потеря желчных протоков (2–13% пациентов), очаговые билиарные стриктуры и дилатация по данным холангиографии (2–11% пациентов), гистологические признаки повреждения или потери желчных протоков при отсутствии других признаков (5–11% пациентов). Эти результаты, вероятно, представляют собой атипичные проявления АИГ, или варианты первичного билиарного холангита, или первичного склерозирующего холангита, в зависимости от преобладающих признаков того или иного заболевания. Уровень щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы в сыворотке крови, гистологические особенности повреждения желчных протоков и результаты холангиографии нужно соотносить с ответом на кортикостероидную терапию и на альтернативные методы лечения [37].

Быстрая диагностика, как при обострении, так и при остром начале АИГ, необходима для своевременного начала иммуносупрессивного лечения и предотвращения фатальной печеночной недостаточности [34]. Однако диагностика острого АИГ с атипичными признаками остается сложной проблемой, авторы полагают, что пересмотренная оригинальная система подсчета баллов показала лучшие результаты у пациентов с острым началом АИГ, чем упрощенная система [46]. Y. Li et al. [47] также отмечают, что пересмотренная система оценки имеет более высокие показатели в диагностике пациентов с АИГ по сравнению с упрощенной системой оценки. Многие хронические заболевания печени могут сочетаться с АИГ [53, 54]. Поэтому правильная и своевременная диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике [26].

Синдром перекреста. Давно признан так называемый «синдром перекреста» («overlap syndrome»), при котором имеются признаки двух аутоиммунных

заболеваний печени, например АИГ и первичного билиарного холангита или первичного склерозирующего холангита [55]. Пациенты при сочетании АИГ с первичным билиарным холангитом страдали от более агрессивной формы второго заболевания [28]. У этих пациентов была эффективной комбинированная терапия урсодезоксихолевой кислотой и иммуносупрессивными препаратами в низких дозах.

Перекрест АИГ и первичного склерозирующего холангита встречается редко, особенно при использовании новой системы подсчета баллов. Из 147 пациентов с первичным склерозирующим холангитом упрощенная система подсчета баллов выявила двух пациентов с вероятным АИГ, что свидетельствует о высокой специфичности этой системы [56].

Дифференциальная диагностика. Для постановки диагноза АИГ в первую очередь необходимо исключить первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит, а во вторую очередь – такие заболевания, как хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона–Коновалова, недостаточность альфа1-антитрипсина, гемохроматоз, лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени и др. Особенно важно отличать АИГ от других форм хронического гепатита, потому что большинство пациентов отвечает на противовоспалительную и/или иммуносупрессивную терапию [57].

Клиника. Аутоиммунный гепатит – воспалительное заболевание печени с широким спектром клинических проявлений [58], колеблющихся от субклинической формы до фульминантного гепатита [6] или от изолированной острой или хронической гипертрансаминаземии до острой печеночной недостаточности [4, 59, 60]. В исследовании B.H. Kim [13] при постановке диагноза у 30,6% пациентов отмечали бессимптомное течение АИГ, у 22,7% – цирроз печени, а у 4,3% – декомпенсацию печени. Аутоиммунный гепатит у большинства больных с острым проявлением представляет собой просто обострение классического хронического АИГ, но встречается и острый АИГ без предшествующих симптомов хронического заболевания печени [34]. У пациентов при остром течении АИГ в отличие от хронического типа заболевания часто бывают атипичные клинические проявления [12, 61].

Аутоиммунный гепатит имеет различные клинические фенотипы и исходы в этнических группах внутри страны и между странами. Это связано с различиями в генетической предрасположенности, в местных этиологических факторах, в фармакогеномных механизмах и в социально-экономическом статусе. В США афроамериканские пациенты чаще болеют циррозом печени, чаще оказывается неэф-

фективным лечение, у них более высокая смертность по сравнению с белыми американскими пациентами. Выживаемость хуже всего у азиатско-американских пациентов. Аутоиммунный гепатит в других странах часто ассоциируется с генетической предрасположенностью. Острое или хроническое заболевание печени увеличивает смертность, а социально-экономические и культурные факторы влияют на прогноз. Этнические отклонения от классических фенотипов осложняют диагностику и лечение АИГ у не белых американских пациентов [62].

Лечение. Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов [3, 57, 58]. Неспецифическая иммуносупрессия является современной стандартной терапией [8], которую назначают сразу же после постановки диагноза [4, 63] и которая предотвращает быстрое ухудшение состояния и способствует ремиссии и долгосрочной выживаемости [64]. Лечение не только может продлить жизнь пациентов, но улучшает качество их жизни и позволяет избежать трансплантации печени [57]. Ответ на лечение стероидами рассматривают в качестве дополнительного критерия при диагностике АИГ [3, 26]. Отсутствие реакции на стероиды является основанием для пересмотра диагноза [23].

Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы преднизолона с добавлением азатиоприна [19, 23]. Положительный эффект при лечении стероидами наблюдается у 75–90% больных [3, 23]. Однако примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидными препаратами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии. Эти препараты используют также у пациентов, не переносящих стандартную терапию. К препаратам второй линии относятся микофенолата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. Однако рандомизированные контролируемые исследования эффективности препаратов второй линии при лечении АИГ не проводили. Микофенолата мофетил является наиболее широко используемым препаратом второго ряда; он особенно эффективен у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Опубликован опыт применения инфликсимаба и ритуксимаба. Однако при лечении этими препаратами имеется высокий риск инфекционных осложнений [5, 23].

Лечение АИГ различными иммуносупрессивными препаратами направлено на минимизацию воспаления печени [65–67], что снижает риск прогрессирования фиброза и развития цирроза, следовательно, снижает необходимость в пересадке печени [68].

Современные исследования, направленные на восстановление регуляторной функции Т-клеток *in vitro* для приобретения толерантности *in vivo*, дали многообещающие результаты [4]. Дальнейшее выяснение клеточных и молекулярных путей, участвующих в патогенезе АИГ, вероятно, приведет к открытию новых, адаптированных и лучше переносимых методов лечения [8; 23].

При естественном течении АИГ имеется тенденция развития цирроза печени [69] и прогрессирование до терминальной стадии заболевания [19]. Резистентность к терапии также приводит к терминальной стадии заболевания печени. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени [2, 64, 70].

Исходы. При отсутствии лечения прогноз плохой [5, 23], часто развивается цирроз, печеночная недостаточность, и наступает смерть пациента [36, 71–73]. Наличие цирроза печени при постановке диагноза «аутоиммунный гепатит», отсутствие ответа на первоначальную иммуносупрессивную терапию или повышенное международное нормализованное отношение было связано с плохим исходом и необходимостью трансплантации печени [7]. В противном случае большинство смертей были связаны с печеночной недостаточностью, шоком или желудочно-кишечными кровотечениями [71]. Напротив, J.H. Ngu et al. [74] полагают, что гистологически диагностированный цирроз печени при постановке диагноза не ассоциируется с плохим прогнозом и не влияет на ответ при начальном иммуносупрессивном лечении. По мнению этих авторов, значимыми независимыми предикторами смерти пациентов с аутоиммунным гепатитом или необходимости трансплантации печени являются неполная нормализация уровня аланинаминотрансферазы в течение шести месяцев после начала лечения, низкая концентрация альбумина в сыворотке крови при диагностике заболевания и возраст ≤ 20 годам или свыше 60 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «аутоиммунный гепатит» появился в 1992 году. В настоящее время различают два типа АИГ: тип 1 – наличие антител к гладкомышечным и/или антиядерным антигенам; тип 2 – наличие антител к микросомам почек/печени и/или цитозольным антигенам печени. Аутоиммунный гепатит может возникнуть в любом возрасте, более распространен у женщин, чем у мужчин. Болезнь является проявлением аутоиммунной предрасположенности, вызванной у генетически восприимчивых людей, подверженных экологическим факторам. Механизм возникновения и развития АИГ до конца не изучен, но в нем участ-

вует агрессивный клеточный иммунный ответ. Главную роль отводят дефектам регуляторных Т-клеток. Различные цитокины также влияют на патогенез и тяжесть АИГ. Это заболевание характеризуется повышенным уровнем трансаминаз: аспартат- и аланинаминотрансферазы.

Гистология печени имеет решающее значение для диагностики и контроля эффективности лечения АИГ. Наиболее типичной, но неспецифической патогистологической находкой при АИГ является наличие пограничного гепатита, при котором имеет место воспаление не только портальных трактов, но и перипортальной паренхимы, с инфильтрацией ее лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. Лимфоцитарный воспалительный инфильтрат содержит большое количество CD4+ Т-клеток. Высокое содержание плазматических клеток в воспалительном инфильтрате является одним из основных гистологических показателей АИГ. При тяжелом и прогрессирующем заболевании присутствуют центрилобулярные повреждения и некроз, а также мостовидные некрозы. Некроз гепатоцитов ведет к фиброзу и циррозу печени. У пациентов при остром течении АИГ часто бывают атипичные гистологические проявления в виде центрилобулярного некроза. Иммуногистохимические исследования выявили высокую экспрессию IL-33 в зонах воспаления с локализацией в ядрах эндотелия синусоидов и других сосудов. Фенотипирование клеток воспаления в печени показало преобладание CD4 хелперов/индукторов, а количество CD8 цитотоксических/супрессоров было незначительным. Кроме того, в инфильтратах присутствовали натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и В-лимфоциты. У пациентов с АИГ отмечен высокий риск развития злокачественных новообразований, что обусловлено иммунологическими нарушениями, применением иммуносупрессивных средств и хроническим воспалением. При АИГ могут быть признаки холестаза, которые выходят за рамки кодифицированных диагностических критериев. Быстрая диагностика, как при обострении, так и при остром начале АИГ, необходима для своевременного начала иммуносупрессивного лечения и предотвращения фатальной печеночной недостаточности. Однако диагностика АИГ остается сложной проблемой в клинической практике.

Аутоиммунный гепатит является одним из немногих заболеваний печени, при котором медикаментозное лечение улучшает выживаемость пациентов. Стандартные схемы лечения включают относительно высокие дозы стероидов с добавлением азатиоприна. Примерно 20% пациентов не отвечают на лечение стероидами, и для их лечения используют иммуносупрессивные препараты второй линии: микофено-

лата мофетил, будесонид, циклоспорин, такролимус, эверолимус и сиролимус. При естественном течении АИГ и резистентности к терапии имеется тенденция развития цирроза печени и прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Этим пациентам, а также тем, у кого при постановке диагноза обнаружена фульминантная печеночная недостаточность, требуется трансплантация печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mieli-Vergani G, Vergani D.* Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun; 8 (6): 320–329. doi: 10.1038/nrgastro.2011.69.
2. *Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ.* Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsiurlikova OM.* Liver transplantation: Guide for doctors. M.: Medical Information Agency, 2008. 248.
3. *Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193–213. doi: 10.1002/hep.23584.
4. *Vergani D, Mieli-Vergani G.* Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Jun; 42 (3): 309–321. doi: 10.1007/s12016-010-8236-9.
5. *Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N et al.* Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2013 Mar; 58 (3): 529–534. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.010.
6. *Vierling JM.* Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: diagnosis and management. *Clin Gastro Hep.* 2015; 13: 2088–2108. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.012.
7. *Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D.* Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2016; 75: 6–19. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.005.
8. *Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME.* Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol.* 2018 Jan 24; 13: 247–292. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534.
9. *Vergani D, Mieli-Vergani G.* Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 607–613. doi: 10.1517/14656566.2011.524206.
10. *Zhao XY, Rakhda MI, Wang TI, Jia JD.* Immunoglobulin G4-associated de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation for chronic hepatitis B- and C-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case report with literature review. *Transplant Proc.* 2013; 45 (2): 824–827. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.02.049.
11. *Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K et al.* Interleukin-21 plays a critical role in the pathoge-

- nesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Springerplus*. 2016 Jun 18; 5 (1): 777. doi: 10.1186/s40064-016-2512-y.
12. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2017 May; 52 (5): 631–640. doi: 10.1007/s00535-016-1267-0.
13. Kim BH, Kim YJ, Jeong SH, Tak WY, Ahn SH et al. Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan; 28 (1): 128–134. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07292.x.
14. Kerkar N, Yanni G. ‘De novo’ and ‘recurrent’ autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016 Jan; 66: 17–24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.017.
15. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (10): 1232–1240. doi: 10.1080/00365520802130183.
16. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014 Mar; 60 (3): 612–617. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020.
17. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren LL, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30: 1230–1236. doi: 10.1111/jgh.12952.
18. Abe K, Takahashi A, Fujita M, Hayashi M, Okai K et al. Interleukin-33/ST2-Mediated Inflammation Plays a Critical Role in the Pathogenesis and Severity of Type I Autoimmune Hepatitis. *Hepatol Commun*. 2019 Feb 25; 3 (5): 670–684. doi: 10.1002/hep4.1326.
19. Corrigan M, Hirschfield GM, Oo YH, Adams DH. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull*. 2015 Jun; 114 (1): 181–191. doi: 10.1093/bmb/ldv021.
20. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7; 14 (21): 3306–3312. doi: 10.3748/wjg.14.3306.
21. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2007 Mar; 69 (3): 227–235. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00794.x.
22. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450I-ID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology*. 2006; 130: 868–882. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.020.
23. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7; 23 (33): 6030–6048. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6030.
24. Kamijo A, Yoshizawa K, Joshita S, Yoneda S, Umemura T et al. Cytokine profiles affecting the pathogenesis of autoimmune hepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res*. 2011 Apr; 41 (4): 350–357. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00773.x.
25. Liang M, Liwen Z, Yun Z, Yanbo D, Jianping C. Serum Levels of IL-33 and Correlation with IL-4, IL-17A, and Hypergammaglobulinemia in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Mediators Inflamm*. 2018 Jun 24; 2018: 7964654. doi: 10.1155/2018/7964654.
26. Wobser H, Paur T, Schnoy E, Hartl J, Kirchner G. Suitability of the simplified autoimmune hepatitis score for the diagnosis of autoimmune hepatitis in a German cohort. *United European Gastroenterol J*. 2018 Mar; 6 (2): 247–254. doi: 10.1177/2050640617711632.
27. Dohmen K, Tanaka H, Haruno M, Aishima S. Immunoserological and histological differences between autoimmune hepatitis with acute presentation and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2017 Dec; 47 (13): 1375–1382. doi: 10.1111/hepr.12875.
28. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Jul; 55 (1): 171–182. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.012.
29. Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Adaptive immunity in autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2010; 28 (1): 63–69. doi: 10.1159/000282066.
30. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: Implications for innovative treatment strategies. *J Autoimmun*. 2013 Oct; 46: 74–80. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.016.
31. Ma L, Qin J, Ji H, Zhao P, Jiang Y. Tfh and plasma cells are correlated with hypergammaglobulinaemia in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2014 Mar; 34 (3): 405–415. doi: 10.1111/liv.12245.
32. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol*. 2011 Feb; 54 (2): 340–347. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.032.
33. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan; 9 (1): 57–63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.016.
34. Harada K., Hiep N.C., Ohira H. Challenges and Difficulties in Pathological Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatol Res*. 2017; 47 (10): 963–971. doi: 10.1111/hepr.12931.
35. Сандлер ЮГ, Салиев КГ, Бацких СН, Хомерики СГ, Хайменова ТЮ, Дорофеев АС и др. Клинико-иммунологические и морфологические особенности различных вариантов аутоиммунного гепатита. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 43–47. Sandler YuG, Saliev KG, Batskikh SN, Khomeriki SG, Khaimenova TYu, Dorofeev AS et al. Clinical, immunological and morphological features of various variants of autoimmune hepatitis. *Therapeutic archive*. 2020; 92 (2): 43–47. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000536.

36. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (10): 1232–1240. doi: 10.1080/00365520802130183.
37. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep; 12 (9): 1430–1438. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.039.
38. Dhaliwal HK, Hoeroldt BS, Dube AK, McFarlane E, Underwood JC et al. Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul; 110 (7): 993–999. doi: 10.1038/ajg.2015.139.
39. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis*. 2010 Nov; 42 (11): 807–812. doi: 10.1016/j.dld.2010.03.005.
40. Arinaga-Hino T, Ide T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R et al. Kurume Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk of malignancies in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan. *Hepatol Res*. 2017 Aug 25. doi: 10.1111/hepr.12973.
41. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993 Oct; 18 (4): 998–1005. doi: 10.1002/hep.1840180435.
42. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999; 31: 929–938. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80297-9.
43. Choi G, Peters MG. The challenge of diagnosing autoimmune hepatitis: less is more. *Hepatology*. 2008 Jul; 48 (1): 10–12. doi: 10.1002/hep.22438.
44. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul; 48 (1): 169–176. doi: 10.1002/hep.22322.
45. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology*. 2009; 49: 1782–1783. doi: 10.1002/hep.22825.
46. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2011 Aug; 31 (7): 1013–1020. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02524.x.
47. Li Y, Peng M, Gong G. Evaluation of the revised versus the simplified scoring system in patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med*. 2014 Jan; 7 (1): 131–136. doi: 10.3892/etm.2013.1366.
48. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 538–545. doi: 10.1002/hep.23042.
49. Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Apr; 52 (4): 470–473. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181fc1e0b.
50. Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and modification of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr; 10 (4): 417–21.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.030.
51. Liu F, Pan ZG, Ye J, Xu D, Guo H et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. *J Dig Dis*. 2014 Dec; 15 (12): 660–668. doi: 10.1111/1751-2980.12196.
52. Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity*. 2011 Nov; 44 (7): 543–548. doi: 10.3109/08916934.2011.592884.
53. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol*. 2005 Dec; 40 (12): 1130–1138. doi: 10.1007/s00535-005-1711-z.
54. DeLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014 May; 34 (2): 194–204. doi: 10.1055/s-0034-1375959. Epub 2014 May 31.
55. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011 Feb; 54 (2): 374–385. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
56. Chandok N, Silveira MG, Lindor KD. Comparing the simplified and international autoimmune hepatitis group criteria in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010 Feb; 6 (2): 108–112.
57. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5; 354 (1): 54–66. doi: 10.1056/NEJMra050408.
58. Мацеевич МВ, Буверов АО, Петраченко МЮ. Альтернативные схемы терапии аутоиммунного гепатита: насколько обоснован их выбор? *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (5): 504–513. Matsievich MV, Bueverov AO, Petrachenkova MYu. Alternative treatment regimens for autoimmune hepatitis: how justified is their choice? *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 504–513. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-504-513.
59. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7; 14 (21): 3301–3305. doi: 10.3748/wjg.14.3301.
60. Arcos-Machancoses JV, Molera Busoms C, Julio Tatis E, Victoria Bovo M, Quintero Bernabeu J et al. Accuracy of the 2008 Simplified Criteria for the Diagnosis of Au-

- toimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018 Apr; 21 (2): 118–126. doi: 10.5223/pghn.2018.21.2.118.
61. Joshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A et al. Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2018 Sep; 53 (9): 1079–1088. doi: 10.1007/s00535-018-1444-4.
62. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 7 (4): 365–385. doi: 10.1586/egh.13.21.
63. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep; 31 (3): 421–435. doi: 10.1007/s00281-009-0170-7.
64. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp*. 2016; 216 (7), 372–383. doi: 10.1016/j.rce.2016.04.003.
65. Zachou K, Gatselis NK, Arvaniti P, Gabeta S, Rigopoulou EI et al. A real-world study focused on the long-term efficacy of mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 1035–1047. doi: 10.1111/apt.13584.
66. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with metaanalysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 117–124.
67. Cropley A, Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar; 23 (1): 22–26. doi: 10.3350/cmh.2016.0089.
68. Sebode M, Schramm C. Which Alternative for Difficult-to-Treat Patients? *Dig Dis*. 2015; 33 (Suppl 1): 83–87. doi: 10.1159/000440752.
69. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul; 24 (7): 739–746. doi: 10.1097/MEG.0b013e328353750c.
70. Гордей ЕВ, Фролова МА, Комяк НН, Штуруч ИП, Коротков СВ, Федорук АМ и др. Трансплантация печени и аутоиммунные гепатиты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (S): 69. Gordey EV, Frolova MA, Komyak NN, Shturich IP, Korotkov SV, Fedoruk AM et al. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Bulletin of Transplantation and Artificial organs*. 2019; 21 (S): 69.
71. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björns-son E et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Apr; 45 (4): 457–467. doi: 10.3109/00365520903555861.
72. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec; 60 (12): 1611–1629. doi: 10.1136/gut.2010.235259.
73. Borssen AD, Palmqvist R, Kechagias S, Marschall H-U, Bergquist A et al. Histological improvement of liver fibrosis in well-treated patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96 (34): e7708. doi: 10.1097/MD.0000000000007708.
74. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology*. 2013 Jun; 57 (6): 2399–2406. doi: 10.1002/hep.26290.

Статья поступила в редакцию 3.03.2022 г.
The article was submitted to the journal on 3.03.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-51-57

РОЛЬ СИНДРОМА ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ (FRAILITY) ПРИ ОТБОРЕ ПАЦИЕНТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Н.Н. Колоскова¹, А.О. Шевченко¹⁻³

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

Роль синдрома физического истощения при сердечно-сосудистых заболеваниях становится все более очевидной. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью данный синдром диагностируется примерно в 79% случаев, а наличие данного синдрома связано со снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом выживаемости. В этом обзоре обобщена доступная литература, касающаяся синдрома физического истощения, а также его значение при отборе пациентов на трансплантацию сердца.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца, синдром общей слабости.

THE ROLE OF FRAILITY IN SELECTING PATIENTS FOR HEART TRANSPLANTATION

N.N. Koloskova¹, A.O. Shevchenko¹⁻³

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The role of frailty in cardiovascular disease is becoming increasingly recognized. Up to 79% of patients with heart failure are frail. Frailty is associated with reduced quality of life and poor prognosis. This review summarizes the available literature on frailty and its key role in waitlisting patients for heart transplantation.

Keywords: heart failure, heart transplantation, frailty.

За последнее десятилетие во всем мире отмечается значительное увеличение количества пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, нуждающихся в выполнении трансплантации сердца [1, 2]. На территории РФ распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функциональных классов по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) составляет 7% от общего населения (около 7,9 млн человек), 2,1% (2,4 млн человек) страдает терминальной стадией ХСН (III–IV ФК) [3]. Результаты анализа выполненных трансплантаций сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ

за период с 1986-го по 2018 год показали отчетливую тенденцию к увеличению количества ежегодно выполняемых трансплантаций сердца, так, только в 2018 году было выполнено 194 подобные операции [4]. Хотя трансплантация сердца остается единственным эффективным методом радикального лечения терминальной ХСН, а критерии включения в лист ожидания за последние десятилетия значительно расширились, возможность ее выполнения у пациентов высокого риска остается предметом активного обсуждения среди специалистов кардиоторакальной трансплантологии [5]. Так, наряду с показаниями к постановке в лист ожидания трансплантации сердца

Для корреспонденции: Колоскова Надежда Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

Corresponding author: Nadezhda Koloskova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

существуют абсолютные и относительные противопоказания к выполнению данного вида оперативного лечения (табл. 1).

Как видно из таблицы, ряд сопутствующих заболеваний, ранее считавшихся абсолютным противопоказанием к трансплантации сердца, сегодня рассматриваются как относительные, что утяжеляет контингент пациентов, обращающихся в трансплантационные центры по поводу терминальной сердечной недостаточности. В этой связи актуальной проблемой становится пересмотр критериев включения реципиентов в лист ожидания с учетом комплексной оценки степени тяжести коморбидности и ее влияния на организм в целом. В частности, широко обсуждается вопрос об использовании критериев оценки синдрома физического истощения как одного из факторов при принятии решения о включении пациента в лист ожидания трансплантации сердца [8]. В англо-

язычной литературе в качестве такого критерия используется термин *frailty*, который не имеет четкого аналога в российской литературе и нередко используется в контексте понятий недомогания, утомляемости, кахексии и общей астенизации и их влияния на ранний и отдаленный послеоперационный прогноз у реципиентов сердца.

Целью нашего обзора стало обобщение имеющихся на сегодняшний день данных, касающихся синдрома физического истощения у потенциальных реципиентов сердца и его влияние на прогноз выживаемости после трансплантации сердца.

Синдром физического истощения характеризуется снижением выносливости, угнетением физиологических функций и сокращением резервов организма, что, в свою очередь, сопровождается повышенной восприимчивостью к воздействию различных патогенных и стрессорных факторов, приводящих

Таблица 1

Показания и противопоказания для включения в лист ожидания трансплантации сердца

Indications and contraindications for inclusion in heart transplant waiting list

Абсолютные показания	- Нарушения гемодинамики на фоне сердечной недостаточности - Рефрактерный кардиогенный шок - Документально подтвержденная зависимость от внутривенной инотропной поддержки для поддержания адекватной перфузии органов - Пиковое VO_2 менее 14 мл/кг/мин при достижении анаэробного порога или менее 12 мл/кг/мин при применении β-адреноблокаторов - Высокий класс стенокардии, ограничивающий ежедневную активность при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда - Рецидивирующие симптоматические желудочковые аритмии, рефрактерные ко всем терапевтическим и хирургическим методам лечения
Абсолютные противопоказания	- Системные заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни <2 лет - Злокачественное новообразование (если оно существовало ранее, необходимо обследовать у онколога для стратификации риска рецидива и установить время ожидаемой ремиссии) - Системные заболевания с полиорганым поражением (системная красная волчанка, амилоидоз, саркоидоз) - Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ОФВ1 <1 л) - Почечная или печеночная тяжелая дисфункция, если сопутствующая трансплантация почки или печени невыполнима - Необратимая легочная гипертензия - Систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт. ст. - Транспульмональный градиент >12 мм рт. ст. - Легочное сосудистое сопротивление >3 единиц Вуда, несмотря на лечение и пробу с оксидом азота
Относительные противопоказания	- Возраст >70 лет (могут быть рассмотрены тщательно отобранные пациенты) - Диабет с поражением органов-мишеней (кроме непролиферативной ретинопатии) или стойкий плохой гликемический контроль ($\text{HbA1c} >7,5\%$), несмотря на лечение - Пациенты с ВИЧ, гепатитом, болезнью Шагаса и туберкулезом могут рассматриваться по строгим критериям отбора - Тяжелый атеросклероз периферических артерий или сосудов головного мозга при невозможности реваскуляризации перед трансплантацией сердца - Другие серьезные сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом, такие как нейро-мышечные дистрофии - Ожирение: $\text{ИМТ} >35 \text{ кг/м}^2$ - Кахексия: $\text{ИМТ} <18 \text{ кг/м}^2$ - Текущее злоупотребление табаком, алкоголем или наркотиками - Недостаточная социальная поддержка - Повышенный уровень панели реактивных антител определяется как >10%

к декомпенсации основного заболевания и/или сопутствующей патологии, увеличению частоты госпитализаций и ухудшению прогноза выживаемости пациента [6, 7].

В пересмотренных и опубликованных в 2016 году рекомендациях Международного общества трансплантации сердца и легких по критериям отбора пациентов на трансплантацию сердца впервые появился раздел, касающийся синдрома физического истощения и его значения в качестве прогностического маркера результатов предстоящего оперативного лечения [1].

В феврале 2018 года в Фениксе (штат Аризона) прошла консенсусная конференция, основной целью которой было стандартизировать номенклатуру при оценке синдрома физического истощения, определить основные методы диагностики данного синдрома, а также оценить значение наличия синдрома у реципиентов, нуждающихся в трансплантации солидных органов [8]. Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений и требует проведения дальнейших исследований в данной области.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ

В настоящее время нет единого мнения о патофизиологических механизмах развития синдрома физического истощения, что обусловлено его многофакторной природой. Одним из факторов развития данного синдрома является хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся длительным устойчивым повышением уровня цитокинов, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона γ (INF- γ) и С-реактивного белка (СРБ). Важное значение отводится эндокринной дисфункции, которая проявляется снижением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и 25-гидроксивитамина D [9]. Сочетание хронической воспалительной реакции с нарушением нормальной функции эндокринной системы, а также еще рядом факторов способно вызывать изменения в организме человека, характерные для хронологических процессов старения, к которым относят: апоптоз, митохондриальную дисфункцию, повреждение ДНК, истощение стволовых клеток, иммунное старение и развитие выраженной воспалительной реакции в ответ на воздействие стрессорных факторов [10, 11]. При естественном старении нарушение гомеостаза организма на фоне воздействия стрессорных факторов не влечет за собой тяжелых последствий и легко восстанавливается за счет собственных физиологических резервов. Напротив, нарушение гомеостаза при синдроме физического истощения носит нерегулируемый характер, что проявляется тяжелыми функциональными

отклонениями в организме в ответ на воздействие незначительных стрессорных факторов и его неспособностью к быстрому восстановлению нормального физиологического состояния. Особенностью синдрома «общей слабости» является его способность оказывать негативное влияние сразу на несколько органов и систем организма пациента, включая центральную нервную систему, иммунную, эндокринную и костно-мышечную системы. Поражение центральной нервной системы обусловлено дистрофическими изменениями головного мозга, клинически проявляющимися когнитивными нарушениями [12, 13].

Sunita R. Jha et al. оценили наличие синдрома физического истощения у 156 пациентов (109 мужчин, 47 женщин; средний возраст 53 ± 13 лет) с диагнозом «хроническая сердечная недостаточность» и фракцией выброса левого желудочка $27 \pm 14\%$, направленных на трансплантацию сердца. Все 156 пациентов прошли тестирование для оценки физической слабости с использованием шкалы Fried Frailty Phenotype (FFP). Когнитивные способности оценивались с помощью Монреальского когнитивного теста (MoCA), а уровень депрессии был оценен с помощью опросника «Депрессия при соматических заболеваниях». Таким образом, для прогнозирования отдаленных результатов была проведена оценка 4 показателей слабости: физическая слабость ($PF \geq 3$ из 5 = слабость), «когнитивная слабость» ($CogF \geq 3$ из 6 = слабость), «депрессивная слабость» ($DepF \geq 3$ из 6 = слабость), и «когнитивно-депрессивная слабость» ($ComF \geq 3$ из 7 = слабость).

За время наблюдения летальность без какого-либо хирургического лечения хронической сердечной недостаточности (имплантация систем вспомогательного кровообращения и/или трансплантация сердца) составила 28 пациентов. Годовая выживаемость среди пациентов с нормальными или незначительно сниженными показателями по результатам тестирования составила $81 \pm 5\%$ по сравнению с $58 \pm 10\%$ ($p < 0,02$) в группе пациентов с подтвержденным синдромом физического истощения. Авторы показали, что пациенты с данным синдромом имели худший прогноз выживаемости как в до- так и в послеоперационном периоде [14].

В своей работе Michael E. Wilson et al. провели ретроспективный когортный анализ 144 пациентов, нуждающихся в трансплантации легких, и оценили влияние синдрома на выживаемость реципиентов после трансплантации. Авторы показали, что наличие синдрома физического истощения перед трансплантацией было независимым предиктором снижения выживаемости после трансплантации легких [15].

Особенностью послеоперационного ведения реципиентов трансплантированного сердца является необходимость пожизненного приема иммуносуп-

рессивных препаратов с целью предупреждения развития кризов острого отторжения и дисфункции трансплантата. В связи с этим сохранность когнитивных функций у пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца, имеет важное значение для обеспечения адекватного длительного приема жизненно необходимых лекарственных препаратов [16].

Еще одним проявлением данного синдрома является развитие саркопении, что обусловлено постоянным повышенным уровнем воспалительных цитокинов, снижением уровня анаболических гормонов, дефицитом микроэлементов, отсутствием физической активности, а также нарушением нормального функционирования центральной нервной и эндокринной систем. Таким образом, нарушение механизмов гомеостаза, поддерживающих нормальный баланс между сохранением мышечных клеток и их катаболизмом, приводит к потере мышечной

массы и дистрофии скелетной мускулатуры. Снижение физической активности и отсутствие аппетита запускает порочный круг дальнейшего снижения мышечной массы и уменьшает необходимое количество аминокислот, необходимых организму во время стресса [17]. Основные связи синдрома физического истощения и коморбидности показаны на рисунке.

Как видно из рисунка, длительный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к субклинической недостаточности других органов и систем организма, например хроническая сердечная недостаточность, также оказывает влияние на развитие синдрома физического истощения [18].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА «ОБЩЕЙ СЛАБОСТИ»

Впервые шкала оценки синдрома физического истощения была предложена Linda P. Fried, а ее эффективность подтверждена в исследовании Cardiovascular Health Study. Согласно шкале Fried Frailty Phenotype (FFP), наличие трех и более критериев может свидетельствовать о развитии клинического фенотипа синдрома «общей слабости» (табл. 2) [19, 20].

Мышечная сила и скорость походки являются количественными критериями шкалы FFP и позволяют давать более объективную оценку синдрома физического истощения, чем остальные три показателя [21]. Наличие трех и более критериев, оцениваемых при помощи данной шкалы, свидетельствует о наличии у пациента синдрома физического истощения. Показатели шкалы FFP были получены и использованы для оценки прогноза заболевания и смертности среди стационарных пациентов с хронической сердечной недостаточностью общей популяции пациентов [22–24].

У больных с хронической сердечной недостаточностью задержка жидкости в организме может приводить к колебанию веса и затруднять оценку

Таблица 2

Критерии оценки синдрома физического истощения

Predictors of frailty

Критерий	Комментарий
Потеря веса	Потеря веса более 4,5 кг за последний год
Мышечная слабость	Снижение мышечной силы, измеренной при помощи динамометрии, более чем на 20% с учетом возраста, пола и индекса массы тела
Усталость	Снижение толерантности к физической нагрузке
Медлительность	Снижение скорости ходьбы, учитывая пол и рост
Низкий уровень физической активности	Самый низкий расход килокалорий за последнюю неделю, измеренный по шкале Minnesota Leisure Activity Scale



Рис. Связь синдрома «общей слабости» и коморбидности

Fig. Association between frailty and comorbidity

истинной потери массы тела. В этой ситуации снижение уровня сывороточного альбумина является более точным маркером потери веса вследствие недоедания пациента.

Оценка индекса слабости (Frailty Index) позволяет дать более точную количественную оценку тяжести синдрома в сравнении со шкалой FFP. Индекс слабости рассчитывается при помощи опросника, основанного на выявлении от 30 до 70 различных показателей, включающих наличие различных сопутствующих заболеваний, изменения лабораторных показателей, функциональные дефициты [25].

Еще одним из методов оценки наличия синдрома физического истощения является короткий десятисекундный тест (The Short Physical Performance Battery – SPPB), позволяющий измерить физические характеристики пациента. Данный тест включает в себя оценку скорости походки, число раз подъема стула и удержание тандемного равновесия за определенное время. Каждый показатель оценивается от 1 до 4 баллов, общий балл менее пяти свидетельствует о наличии у больного синдрома физического истощения [26–29].

СИНДРОМ ФИЗИЧЕСКОГО ИСТОЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью диагноз синдрома физического истощения является предиктором неблагоприятных событий вне зависимости от общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

В своей работе S. Volpato et al. показали, что среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и оцененных по шкале Short Physical Performance Battery (SPPB), при поступлении низкий балл был ассоциирован с более длительным пребыванием больного в стационаре, а низкий показатель SPPB при выписке связан с неблагоприятным прогнозом повторных госпитализаций и смертности [32]. Аналогичные данные были получены в исследовании FRAIL-HF, где было показано, что пациенты с синдромом физического истощения, госпитализированные в стационар по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, имели достоверно худший прогноз выживаемости в течение года в сравнении с контрольной группой больных [33].

В исследовании S.R. Jha et al. диагностика синдрома физического истощения была выполнена у 120 пациентов, нуждавшихся и/или включенных в лист ожидания трансплантации сердца. Диагноз выставлялся на основании данных, полученных по шкале Fried Frailty Phenotype (FFP), маркеров тяжести сердечной недостаточности, тяжести когнитивных

нарушений, оцененных при помощи Монреальского когнитивного теста (MoCA). Авторы показали, что синдром физического истощения был диагностирован у трети пациентов, находящихся в листе ожидания, а наличие данного синдрома было связано с увеличением годовой летальности, которая у пациентов с данным синдромом составила 50% в сравнении с 20% в группе сравнения [34–36].

Группа авторов во главе с Peter S. Macdonald провели ретроспективный анализ 140 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Из 140 реципиентов у 43 больных (F-группа) синдром общей слабости был диагностирован за шесть и более месяцев до трансплантации, остальные 97 пациентов (NF-группа) составили группу сравнения. Выживаемость после трансплантации в NF-группе через 1 и 12 месяцев составила 97 и 95% (95% ДИ) соответственно. Этот же показатель за аналогичный период наблюдения в F-группе составил 86 и 74% ($p < 0,0008$ по сравнению с NF-группой) соответственно. Авторы показали, что наличие синдрома физического истощения у реципиентов, нуждающихся в трансплантации сердца, является независимым фактором риска посттрансплантационной летальности с отношением рисков 3,8 (95% ДИ: 1,4–10,5). Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность нахождения в стационаре была достоверно дольше в F-группе в сравнении с группой NF ($p < 0,05$) [37].

Сегодня открытым остается вопрос о критериях обратимости синдрома физического истощения после радикального хирургического лечения хронической сердечной недостаточности с помощью имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца. Как отличить обратимую слабость от необратимой? Какая роль «предварительной реабилитации» с целью уменьшения риска неблагоприятного прогноза после кардиохирургического вмешательства для пациентов с обратимым синдромом физического истощения? Целесообразна ли имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации сердца» у данной категории пациентов с целью реабилитации и подготовки к последующей трансплантации [38]?

В настоящее время не существует простого теста, позволяющего дать точную оценку обратимости данного синдрома на фоне радикальной коррекции хронической сердечной недостаточности. Пациенты относительно молодой возрастной группы с клинической картиной тяжелой сердечной недостаточности при отсутствии сопутствующей патологии имеют благоприятный прогноз обратимости функциональных резервов организма на фоне проведенного хирургического лечения. Возрастная категория реципиентов с тяжелой коморбидной патологией,

способствующей развитию синдрома физического истощения, имеет наименее благоприятный прогноз ввиду отсутствия полного восстановления организма на фоне имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца [39].

В своей работе Maurer et al. провели оценку регрессирования синдрома общей слабости у 29 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст составил 71 год), которым была выполнена имплантация искусственного левого желудочка сердца (ИЛЖС). Авторы показали, что несмотря на улучшение клинического состояния, через 6 месяцев после имплантации ИЛЖС у 53% пациентов сохранялись клинические проявления синдрома физического истощения. Это позволило сделать вывод о невозможности полной обратимости данного синдрома у возрастной категории больных [40].

В настоящее время имеющихся в литературе данных недостаточно для ответа на вопрос о целесообразности включения в лист ожидания трансплантации сердца реципиентов с синдромом физического истощения. Наличие данного синдрома связано со значительным увеличением послеоперационной летальности, однако этот вывод основан на единичном наблюдении и требует проведения дальнейших исследований [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, наличие синдрома физического истощения является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза выживаемости у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, нуждающихся в имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца [41, 42]. Однако отсутствие единого алгоритма при диагностике данного состояния не позволяет делать однозначные заключения о тяжести и обратимости данного синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что требует проведения дальнейших исследований [1, 43].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1–23.
2. Daneshvar DA, Czer LS, Phan A, Trento A, Schwarz ER. Heart transplantation in the elderly: why cardiac transplantation does not need to be limited to younger patients but can be safely performed in patients above 65 years of age. *Ann Transplant*. 2010; 15: 110–119.
3. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–115. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr). Rasprostranennost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – dannye EPOKhA-KhSN. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (1): 112–115.
4. Колоскова НН. Медикаментозная терапия у реципиентов трансплантированного сердца: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2020. 212. Koloskova NN. Medikamentoznaya terapiya u retsipientov transplantirovannogo serdtsa: dis. ... d-ra med. nauk. M., 2020. 212.
5. Попцов ВН, Золотова ЕН. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; XX (1): 120–126. Poptsov VN, Zolotova EN. Transplantatsiya serdtsa u retsipientov s sakharnym diabetom. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; XX (1): 120–126.
6. Xue Q-L. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27 (1): 1–15.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381: 752–762.
8. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2019; 19 (4): 984–994.
9. Bellumkonda L, Tyrrell D, Hummel SL, Goldstein DR. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? *Aging Cell*. 2017; 16 (3): 444–450.
10. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biol Res Nurs*. 2018; 21: 80–106.
11. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27 (1): 79–87.
12. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging*. 2021; 1: 36–46.
13. Ng TP, Lu Y, Choo RWM, Tan CTY, Nyunt MSZ, Gao Q et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frailolder adults. *Aging Cell*. 2018; 17: e12842.
14. Jha SR, Hannu MK, Gore K, Chang S, Newton P, Wilhelm K et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1092–1100.
15. Wilson ME, Vakil AP, Kandel P, Undavalli C, Dunlay SM, Kennedy CC. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (2): 173–178.
16. Гомье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011: 200–205. Gau-

- tier SV. Immunosuppressiya pri transplantatsii solidnykh organov. M.: Triada, 2011: 200–205.
17. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and Sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017; 36: 1–10.
18. Goldwater D, Altman NL. Frailty and heart failure. American College of Cardiology, 5 August 2016. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/08/05/08/40/frailty-and-heart-failure/>.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): 146–156.
20. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Epidemiol.* 1991; 1 (3): 263–276.
21. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, Krishnaswami A, Goodlin SJ, Hart LL et al. Domain management approach to heart failure in the geriatric patient: present and future. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1921–1936.
22. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Gonzalez-Guerrero JL, Hornillos-Calvo M, Menéndez-Colino R et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 1; 236: 296–303.
23. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009 Jun 1; 103 (11): 1616–1621.
24. Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. *Can J Cardiol.* 2016 Sep; 32 (9): 1140–1147.
25. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 722–727.
26. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994; 49: 85–94.
27. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332: 556–561.
28. Lupón J, González B, Santa-eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 835–842.
29. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013; 166: 887–894.
30. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail.* 2019; 7 (12): 1001–1011.
31. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (7): 869–875.
32. Volpato S, Cavalieri M, Guerra G, Sioulis F, Ranzini M, Maraldi C et al. Performance-based functional assessment in older hospitalized patients: feasibility and clinical correlates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63: 1393–1398.
33. Vitale C, Uchmanowicz I. Frailty in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21: 12–16.
34. Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Frailty in Patients With Advanced Heart Failure Referred for Heart Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100 (2): 429–436.
35. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (4): 359–365.
36. Jha SR, Hannu MK, Newton PJ, Wilhelm K, Hayward CS, Jabbour A et al. Reversibility of Frailty After Bridge-to-Transplant Ventricular Assist Device Implantation or Heart Transplantation. *Transplant Direct.* 2017 May 30; 3 (7): e167.
37. Macdonald PS, Gorrie N, Brennan X, Aili SR, De Silva R, Jha SR et al. The impact of frailty on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40: 87–94.
38. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, Warsame F, Haugen CE, Hall R et al. Frailty and postkidney transplant health-related quality of life. *Transplantation.* 2018; 102: 291–299.
39. Flint KM, Matlock DD, Lindenfild J, Allen LA. Frailty and the selection of patients for destination therapy left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 286–293.
40. Maurer MS, Horn E, Reyentovich A, Dickson VV, Pinney S, Goldwater D et al. Can a Left Ventricular Assist Device in Individuals with Advanced Systolic Heart Failure Improve or Reverse Frailty? *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 2383–2390.
41. Jha S, Newton P, Montgomery E, Hayward C, Jabbour A, Muthiah K et al. Frailty Predicts Mortality after Heart Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: S62.
42. Flint KM, Matlock DD, Lindenfild J, Allen LA. Frailty and the Selection of Patients for Destination Therapy Left Ventricular Assist Device. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 286–293.
43. Kobashigawa J, Dadhania D, Bhorade S, Adey D, Berger J, Bhat G et al. Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2019; 19: 984–994.

Статья поступила в редакцию 31.01.2022 г.
The article was submitted to the journal on 31.01.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-58-64

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.Р. Зайнетдинов¹, М.Н. Мухарямов^{1, 2}, Р.К. Джорджикия^{1, 2}, И.И. Вагизов²,
М.А. Мирошниченко², И.В. Абдульянов², Р.Р. Хамзин², Д.И. Абдулганиева^{1, 3},
Е.В. Дьякова³, А.Ж. Баялиева¹, Н.Ф. Гизатуллина^{1, 2}, Н.Ю. Стекольщикова²,
М.М. Миннуллин³, Р.Н. Хайруллин²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Российская Федерация

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

Гипертрофическая кардиомиопатия – это заболевание, в большинстве случаев трудно поддающееся консервативной патогенетической терапии и не обладающее четко разработанными алгоритмами хирургической коррекции. Конечным вариантом лечения при неэффективности медикаментозной терапии и невозможности проведения хирургической редукции гипертрофированного миокарда является трансплантация сердца, о которой в литературе имеются лишь единичные сообщения. Пандемия новой коронавирусной инфекции существенно повлияла на работу кардиохирургических подразделений и в особенности на работу по пересадке органов. В данной статье представлен клинический случай пациента с гипертрофической кардиомиопатией, которому произведена трансплантация сердца, осложнившаяся инфекцией COVID-19 в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, трансплантация сердца, новая коронавирусная инфекция.

HEART TRANSPLANTATION AND COVID-19 IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: A CLINICAL CASE

M.R. Zaynetdinov¹, M.N. Mukharyamov^{1, 2}, R.K. Dzhordzhikiya^{1, 2}, I.I. Vagizov²,
M.A. Miroshnichenko², I.V. Abdulyanov², R.R. Khamzin², D.I. Abdulganieva^{1, 3},
E.V. Dyakova³, A.Zh. Bayaliev¹, N.F. Gizatullina^{1, 2}, N.Yu. Stekolshchikova²,
M.M. Minnullin³, R.N. Khairullin²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a disease that is usually unresponsive to conservative pathogenetic therapy. It does not have clearly developed surgical correction algorithms. Heart transplantation (HTx) is the sole therapeutic option when drug therapy is ineffective and surgical reduction of hypertrophic myocardium is not feasible. There are only sporadic reports in the literature about HTx for HCM. The novel coronavirus disease

Для корреспонденции: Зайнетдинов Марат Рамилевич. Адрес: 402101, Казань, ул. Карбышева, 12а.
Тел. 9-987-234-9250. E-mail: Zaynetdinovmaratramilevic@mail.ru

Corresponding author: Marat Zaynetdinov. Address: 12a, Karbysheva str., Kazan, 402101, Russian Federation.
Phone: 9-987-234-9250. E-mail: Zaynetdinovmaratramilevic@mail.ru

2019 (COVID-19) pandemic has significantly affected the work of cardiac surgical units and, in particular, organ transplantation activities. This paper presents a clinical case of an HCM patient who underwent HTx, complicated by COVID-19 infection in the early postoperative period.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, heart transplantation, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся выраженной гипертрофией стенок левого, реже правого желудочка, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ. Чаще гипертрофия имеет асимметричный характер за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) [1].

По современным представлениям, распространенность ГКМП составляет 1 : 500–1 : 200 от общей популяции. Одним из проявлений заболевания является внезапная сердечная смерть (ВСС), с частотой встречаемости 1% в год [2–4].

ГКМП рассматривается как «болезнь саркомера» [5]. В основе патологии лежат мутации в генах, кодирующих сократительные белки саркомера. Морфологическим отражением этих процессов является развитие дезориентации и гипертрофии кардиомиоцитов (феномен *disarray*), а также интерстициального фиброза [6].

Патофизиология ГКМП определяется комплексом взаимосвязанных факторов, в том числе синдромом обструкции, ишемией миокарда, диастолической дисфункцией ЛЖ, наличием митральной регургитации и аритмиями. Обструкция отмечается в определенных отделах ЛЖ (выводной отдел левого желудочка (ВОЛЖ), средний отдел с папиллярными мышцами и апикальный отдел). Основным механизмом обструкции является гипертрофия миокарда, которая приводит к сужению полости ЛЖ на разных участках. В области ВОЛЖ – сужение базальным отделом гипертрофированной МЖП, наиболее частый вариант, в средних отделах ЛЖ – гипертрофия свободной стенки ЛЖ, среднего отдела МЖП и папиллярных мышц, при апикальном варианте – гипертрофия верхушки сердца [7]. Другим важным механизмом в создании обструкции считается передне-систолическое движение (ПСД) створок митрального клапана (МК). ПСД МК обусловлено контактом передней створки с МЖП в раннюю систолу в результате ускоренного тока крови через суженный выносящий отдел, создающего турбулентный поток, который притягивает переднюю створку к ВТЛЖ [8].

На сегодняшний день существуют следующие методы лечения ГОКМП: медикаментозная терапия, эндоваскулярные вмешательства и хирургические

методы редукции гипертрофированного миокарда. Консервативная терапия включает в себя препараты, обладающие отрицательным инотропным действием и направленные на уменьшение обструкции в ВТЛЖ (бета-блокаторы, верапамил, дизопирамид) [9].

Для пациентов с ГОКМП, рефрактерных к медикаментозной терапии, хирургическое лечение является определяющим и возможно при использовании интервенционных методов лечения (септальная алкогольная абляция) или с помощью септальной миоэктомии в условиях искусственного кровообращения [10, 11]. Эффективность операции достаточно высокая, с уменьшением градиента давления в полости ЛЖ и как следствие – улучшением симптоматики и общего состояния больных [12].

Однако для небольшого числа больных ГОКМП, которые не поддаются оптимальной медикаментозной терапии и не являются кандидатами на традиционное хирургическое лечение, единственным вариантом лечения остается ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) [13, 14].

В настоящем описании клинического случая демонстрируются особенности лечения пациента с трансплантированным донорским сердцем и коронавирусной инфекцией, развившейся в раннем послеоперационном периоде.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 35 лет, с 2018 года стал отмечать появление одышки, стеснения в груди при незначительных физических нагрузках и связывал жалобы с избыточным весом.

В 2019 году, будучи на работе, почувствовал сдавление в груди и потерял сознание. Бригадой «скорой помощи» была зарегистрирована ЭКГ с нарушением ритма и ишемическими изменениями (ритм ТП, элевация ST до 1–2 мм в I, aVL, V3–4 отведениях и депрессия ST до 2 мм в II, III, aVF отведениях). После оказания помощи (гепарин 4000 ед. внутривенно, клопидогрел 300 мг перорально, ацетилсалициловая кислота 250 мг перорально) пациент был доставлен в стационар с диагнозом ОКС. Была проведена КАГ, по результатам которой точек приложения для проведения ЧКВ выявлено не было (в дистальной трети огибающей артерии визуализируется тромботическая окклюзия с диаметром артерии на данном участке менее 1,5 мм; остальные артерии без органических поражений). Вероятно, произошел спонтанный тромболизис.

Дальнейшее обследование пациента в текущую госпитализацию привело к окончательному диагнозу – ГКМП с обструкцией выводного тракта ЛЖ. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза не выполнялось. Диагноз был поставлен по специфическим результатам инструментальных методов диагностики, характерным для ГОКМП, а также путем исключения патологических состояний, которые могли привести к гипертрофии ЛЖ (первичная и вторичная артериальные гипертензии, аортальный стеноз).

По данным ЭхоКГ – выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ с преимущественным утолщением МЖП (3,8 см) с обструкцией ВТЛЖ (МГД 19,4 мм рт. ст. в покое, МГД 40 мм рт. ст. при пробе Вальсальвы). КДО ЛЖ – 72, ФВ ЛЖ – 57%. Увеличение ЛП. ПСД передней створки МК. МР 1-й степени.

По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда – сцинтиграфические признаки гипертрофической кардиомиопатии с преимущественным поражением

МЖП. Параметры региональной сократимости – умеренный гипокинез перегородочных сегментов. Признаков ПИКС не выявлено.

По данным МРТ сердца с контрастированием – асимметричная выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с преимущественным утолщением базальных и средних сегментов МЖП, среднего нижнего сегмента левого желудочка, с признаками обструкции ВТЛЖ (рис. 1).

Кроме этого, для подтверждения диагноза было проведено морфологическое исследование миокарда, представленное на рис. 2. Пациенту была назначена медикаментозная терапия бета-1-адреноблокаторами (бисопролол по 5 мг в сутки).

Далее пациент был направлен на обследование в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, где проведение хирургической коррекции в виде септальной миоектомии было признано нецелесообразным по причине экстремальной толщины МЖП. Пациент был выписан с рекомендациями к проведению ортотопической

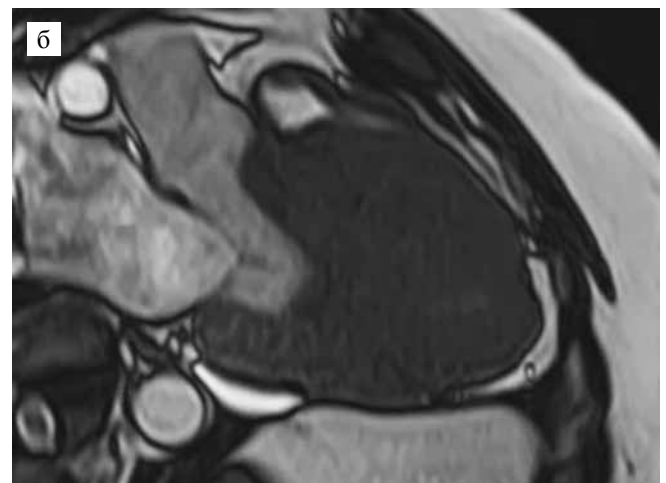
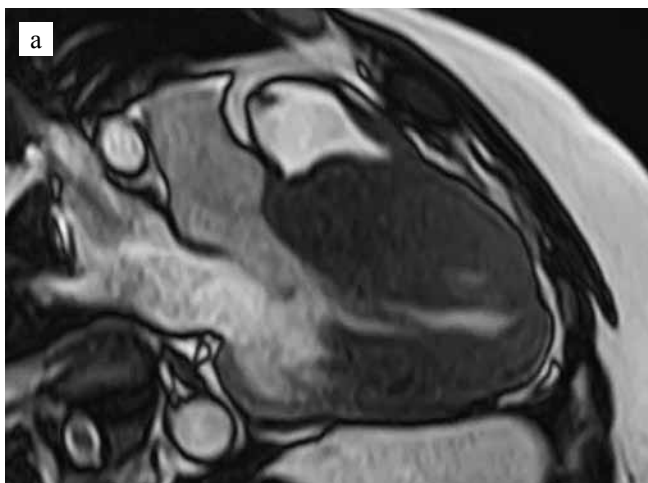


Рис. 1. МРТ сердца с контрастированием: а – диастола; б – систола

Fig. 1. Contrast-enhanced cardiac MRI: а – diastole; б – systole

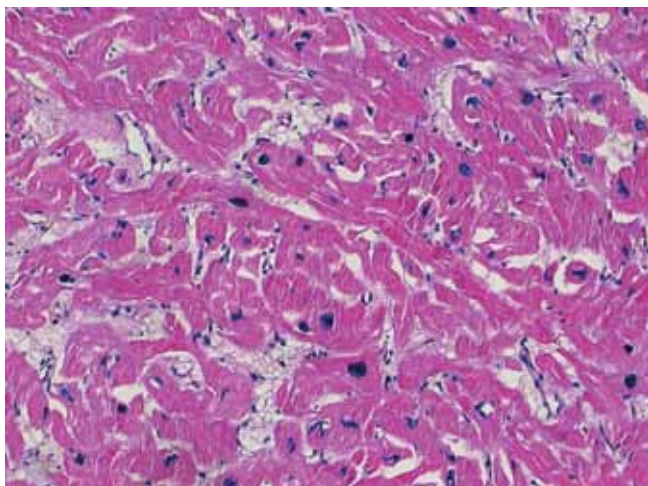


Рис. 2. Морфологическое исследование миокарда. Дезорганизация миокарда: хаотичный разнонаправленный ход мышечных волокон, выраженная гипертрофия одних кардиомиоцитов в сочетании с атрофией других, межмышечный фиброз и липоматоз стромы. Окр. гематоксилин-эозином, $\times 200$

Fig. 2. Morphological analysis of the myocardium. Myocardial disarray: chaotic multidirectional course of muscle fibers, pronounced hypertrophy of some cardiomyocytes combined with atrophy of others, intermuscular fibrosis and stromal lipomatosis. H&E staining, $\times 200$ magnification

трансплантации сердца (ОТТС). Учитывая риск внезапной сердечной аритмогенной смерти, была проведена имплантация двухкамерного кардиовертера дефибриллятора (КВД). Стратификация ВСС по шкале HCM Risk-SCD составила более 6%, что стало показанием к имплантации КВД. В шкале учитываются такие параметры, как семейная история ВСС, синкопы, неустойчивая желудочковая тахикардия, максимальная толщина стенки ЛЖ, возраст, диаметр ЛП и градиент давления в ВТЛЖ.

В октябре 2020 года, в связи с появлением донора сердца, пациент поступил в кардиохирургическое отделение для проведения ОТТС с жалобами на выраженную слабость, одышку при ходьбе до 100 м, загрудинные боли при физической нагрузке.

При поступлении состояние средней степени тяжести, сознание ясное, температура 36,7 °С. Частота дыхания 16 в минуту, дыхание самостоятельное, SpO₂ 99%. Артериальное давление 138/74 мм рт. ст., ЧСС 64 в минуту, ритм ЭКС (КВД), дефицита пульса нет. Был выполнен ПЦР-тест на COVID-19 (21.10.20) – РНК SARS-CoV-2 не обнаружено.

По данным эхокардиографии, в момент поступления определялась выраженная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с преимущественным утолщением МЖП (39 мм) и обструкцией ВТЛЖ с максимальным градиентом давления (МГД) в покое 21 мм рт. ст., при проведении пробы Вальсальвы – МГД 40 мм рт. ст. КДО ЛЖ – 70. ФВ ЛЖ – 55%. Увеличение обоих предсердий. Незначительные митральная и аортальная регургитации.

В день поступления (21.10.2020 г.) больному была произведена ортотопическая трансплантация сердца в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии.

ОТТС была выполнена по бикавальной технике. После срединной стернотомии и продольного рассечения перикарда проводилась гепаринизация организма. Подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме: аорта – ВПВ – НПВ. Полые вены отжимались, и накладывался поперечный зажим на аорту. Аорта и легочная артерия пересекались выше комиссур полулунных клапанов, полые вены на уровне впадения в правое предсердие. Из левого предсердия была изготовлена площадка с устьями легочных вен. Произведено извлечение сердца пациента с дальнейшей имплантацией сердца донора. Имплантация начиналась с левопредсердного анастомоза. Далее накладывались анастомозы НПВ и ВПВ. Завершением имплантации являлось формирование анастомозов аорты и легочной артерии. Завершали операцию профилактикой воздушной эмболии, снятием зажима, деканюляцией АИК, установкой дренажей, электродов и послойным ушиванием раны.

Течение послеоперационного периода с 21.10.20 по 08.11.20 – без особенностей. Сознание ясное на

1-е сутки после операции. Экстубирован был на 2-е сутки. Дыхание самостоятельное, адекватное. Гемодинамика стабильная, кардиотоническая поддержка была отключена на 6-е сутки. Переведен из отделения реанимации в общую палату отделения кардиохирургии на 7-е сутки.

На 19-е сутки (09.11.20) у пациента повысилась температура до 38,0 °С, общая слабость, повышенная потливость, озноб, небольшая одышка, кашель с незначительной мокротой, вкусы и запахи сохранены. Хочется отметить, что дальнейшее незначительное повышение температуры до субфебрильных показателей (37,0–37,7 °С) было связано с лечением иммуносупрессивными препаратами (такролимус, препарат микофеноловой кислоты), использование которых являлось необходимым по протоколу ведения пациентов после трансплантации солидных органов. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Частота дыхания 16 в минуту, дыхание самостоятельное, SpO₂ 99%. Артериальное давление 120/74 мм рт. ст., ЧСС 82 в минуту, ритм синусовый.

В связи с распространением коронавирусной инфекции взят мазок из носа и глотки на ПЦР для исключения инфекции COVID-19. Результат оказался положительным. Проведена КТ ОГЧ (11.11.20), по результатам которой выявились инфильтративные гиповентиляционные изменения в нижних долях с обеих сторон, очаговые изменения в легких, с высокой долей вероятности соответствующие вирусной пневмонии, КТ-2.

После идентификации новой коронавирусной инфекции был проведен врачебный консилиум, по решению которого к протоколу ведения пациентов после пересадки солидных органов были добавлены: антиковидная плазма (4-кратно по 200 мл), моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (олокизумаб 0,4 мл однократно, тоцилизумаб 400 мг однократно).

По результатам клинических и инструментальных данных была проведена телемедицинская консультация с ведущими специалистами по ведению больных после ОТТС НМИЦ им. В.И. Шумакова. Было рекомендовано редуцировать иммуносупрессивную терапию (отмена препаратов микофеноловой кислоты, снижение дозы метилпреднизолона), продолжить терапию такролимусом, добавить антибиотика широкого спектра (азитромицин/цефтаролин/левофлоксацин) и начать низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия). Все рекомендации были выполнены.

В лабораторных данных обращало на себя внимание повышение концентрации С-реактивного белка в первые дни заболевания с последующим снижением. Остальные маркеры воспаления (лейкоциты, СОЭ) были в пределах референсных значений (рис. 3).

У пациента проводился динамический контроль легочных изменений по КТ органов грудной клетки. В легких с обеих сторон определялись зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», увеличивающиеся по мере прогрессирования заболевания от небольших очагов до диффузного характера. Степень поражения легких прогрессировала от КТ-2 до КТ-4. Кроме этого, долгое время сохранялись зоны консолидации в нижних долях обоих легких (рис. 4).

На 23-е сутки (13.11.20) отмечилось снижение сатурации кислорода (SpO_2 88%). Пациент переведен на увлажненный кислород с сатурацией SpO_2 95%. Динамика изменения SpO_2 представлена на рис. 5.

На 29-е сутки (19.11.20) была проведена повторная телемедицинская консультация с НМИЦ им. В.И. Шумакова. Было рекомендовано продолжить терапию в том же объеме.

На фоне лечения состояние пациента стабильное, температура была в пределах нормы с эпизодами возврата к субфебрильным цифрам, сохранялась незначительная одышка, сатурация кислорода поднималась до нормальных единиц, гемодинамика стабильная (АД 125/75, пульс 75, ритм синусовый).

Было выполнено повторное взятие мазка из носа и глотки на ПЦР COVID-19: РНК SARS-CoV-2 не обнаружена.

По данным КТ ОГК перед выпиской пациента (02.12.20) – положительная динамика, патологические изменения в стадии разрешения.

По данным эхокардиографии перед выпиской пациента (04.12.20) – зоны нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлены. ФВ 56%. Камеры сердца не расширены. Умеренная легочная гипертензия (СДЛА 44 мм рт. ст.). Не-

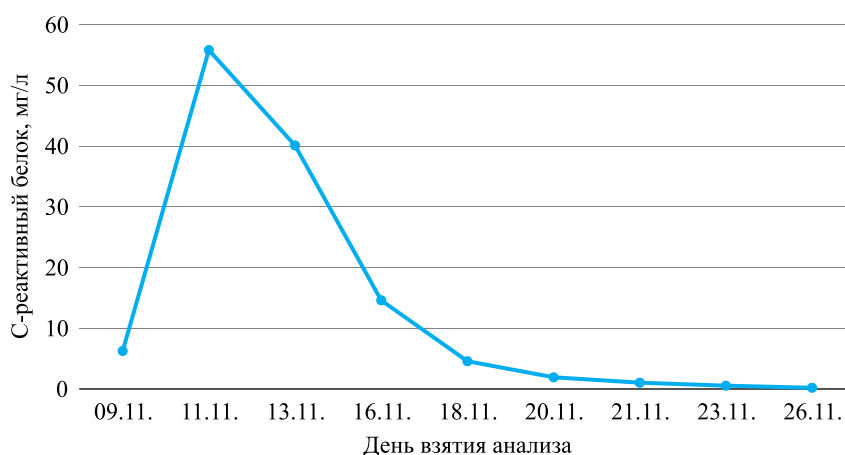


Рис. 3. Динамика изменений С-реактивного белка

Fig. 3. Changes in C-reactive protein

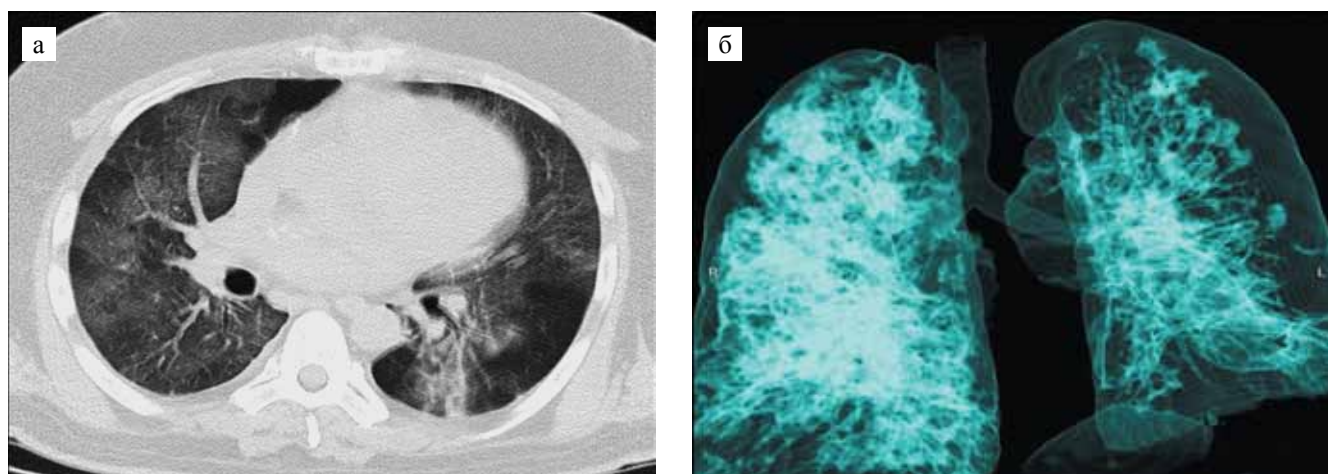


Рис. 4. КТ ОГК: а – в аксиальной проекции (18.11.20); б – в легочном режиме (18.11.20)

Fig. 4. Chest CT image: a – axial (18.11.20); б – in pulmonary view (18.11.20)

значительные митральная и трикуспидальная регургитации.

По данным биопсии трансплантата миокарда перед выпиской (02.12.20) – легкая степень клеточного отторжения без признаков гуморального криза (рис. 6).

Пациент выписался с улучшением состояния. Температура тела и сатурация кислорода были в норме, жалобы отсутствовали.

В настоящее время, спустя год, пациент находится в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Пандемия коронавирусной инфекции стала беспрецедентным вызовом для мировой системы здравоохранения и общественного здоровья. Последствиями эпидемиологической обстановки стали ограничения в доступности к плановой хирургической помощи, а также ограничения возможностей проведения процедур по трансплантации солидных

органов, связанные с перегруппировкой ресурсов госпиталей.

Это, в свою очередь, ведет к так называемым вторичным эффектам в виде несвоевременного оказания помощи пациентам, в том числе пациентам с сердечной недостаточностью различной этиологии. Поэтому адаптация центров высокотехнологичной хирургии к работе в актуальной эпидемиологической ситуации является крайне важной задачей.

Приведенный клинический случай позволяет заключить, что трансплантация сердца может быть успешно проведена у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией в том случае, когда иные методы радикальной коррекции не могут быть применены в связи с клинико-анатомическими особенностями. Новая коронавирусная инфекция является заболеванием со значимым риском фатальных осложнений, особенно у пациентов с трансплантированными органами и иммуносупрессивной терапией. Однако даже в раннем послеоперационном периоде

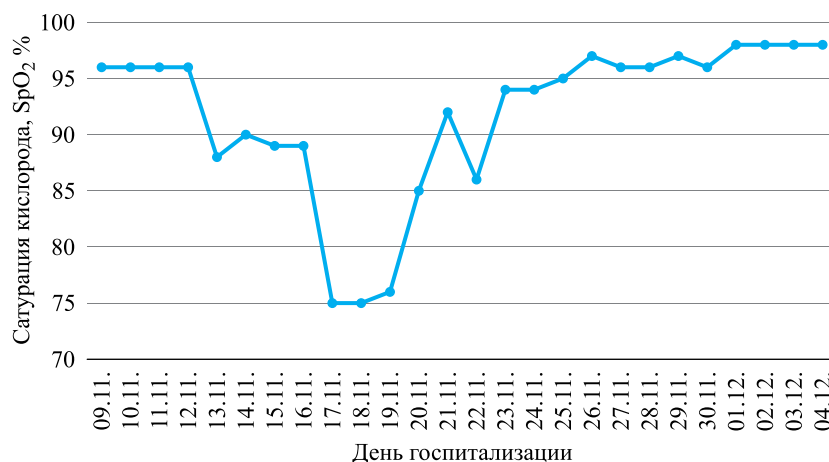


Рис. 5. Динамика изменения сатурации кислорода (SpO₂, %)

Fig. 5. Changes in oxygen saturation (SpO₂, %)

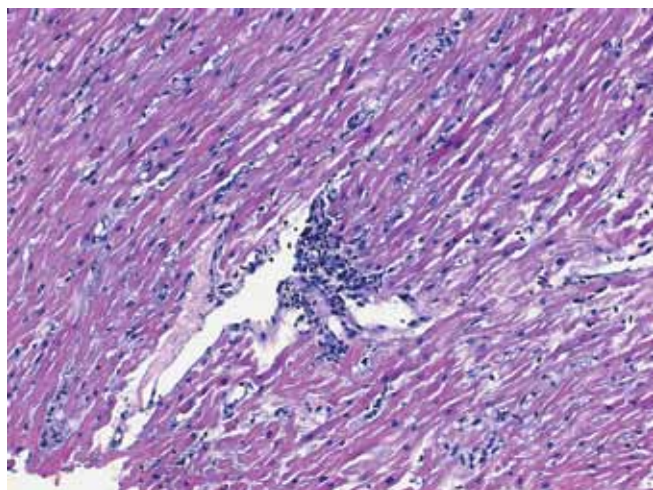


Рис. 6. Морфологическое исследование трансплантата миокарда. В трансплантате миокарда легкая степень клеточного отторжения без признаков гуморального криза, RI pAMR0: в интерстиции одиночный очаговый периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат без повреждения кардиомиоцитов. Окр. гематоксилином-эозином, ×200

Fig. 6. Morphological examination of myocardial transplant. Myocardial transplant has a mild cellular rejection without signs of humoral crisis, RI pAMR0: a single focal perivascular lymphocytic infiltrate without cardiomyocyte damage in the interstitium. H&E staining, ×200 magnification

своевременное и мультидисциплинарное ведение данной сложной категории пациентов позволяет добиваться хорошего клинического результата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Габрусенко СА, Гудкова АЯ, Козиолова НА, Александрова СА, Берсенева МИ, Гордеев МЛ и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (5): 269–333. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziova NA, Alexandrova SA, Berseneva MI, Gordeev ML et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (5): 269–333. [In Russ.]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020; 142: 533–557. doi: 10.1161/CIR.0000000000000938.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35 (39): 2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Крылова НС, Ковалевская ЕА, Потешкина НГ, Демкина АЕ, Хашиева ФМ. Внезапная смерть при гипертрофической кардиомиопатии: поиск новых факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 2 (142): 62–67. Krylova NS, Kovalevskaya EA, Poteshkina NG, Demkina AE, Khashieva FM. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: search for new risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 2 (142): 62–67. [In Russ.]. doi: 10.15829/1562-4071-2017-2-62-67.
5. Чумакова ОС. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 63–69. Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 63–69. [In Russ.]. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000558.
6. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*. 2017; 121: 749–770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
7. Бокерия ЛА. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. *Анналы хирургии*. 2013; 5: 5–14. Bockeria LA. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Annals of surgery*. 2013; 5: 5–14. [In Russ.].
8. Manabe S, Kasegawa H, Arai H, Takanashi S. Management of systolic anterior motion of the mitral valve: a mechanism-based approach. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2018; 66 (7): 379–389. doi: 10.1007/1748-018-0915-0.
9. Каплунова ВЮ, Шакарьянц ГА, Кожеевникова МВ, Ильгисонис ИС, Привалова ЕВ, Беленков ЮН. Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к фармакотерапии. *Клин мед*. 2017; 95 (12): 1061–1069. Kaplunova VY, Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, Il'gisonis IS, Privalova EV, Belenkov YuN. Hypertrophic cardiomyopathy: forms and variants of the course, approaches to pharmacotherapy. *Klin med*. 2017; 95 (12): 1061–1069. [In Russ.]. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-12-1061-1069.
10. Batzner A, Barbara P, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72 (24): 3087–3094. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.064.
11. Богачев-Прокофьев АВ, Железнев СИ, Фоменко МС, Шарифулин РМ, Афанасьев АВ, Малахова ОЮ, Караськов АМ. Эффективность расширенной миэктомии у пациентов с желудочковой обструкцией при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017; 57 (5): 38–43. Bogachev-Prokophiev AV, Zheleznev SI, Fomenko MS, Sharifulin RM, Afanasyev AV, Malakhova OYu, Karaskov AM. Effectiveness of extended myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Cardiology*. 2017; 57 (5): 38–43. [In Russ.]. doi: 10.18565/cardio.2017.5.38-43.
12. Хитрова МЭ, Бокерия ЛА, Берсенева МИ, Плавинский СЛ, Авдеева МВ. Метаанализ результатов хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (4): 337–347. Khitrova ME, Bockeria LA, Berseneva MI, Plavinskiy SL, Avdeeva MV. Meta-analysis of results of the surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Creative Cardiology*. 2017; 11 (4): 337–347. [In Russ.]. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-337-347.
13. Coutu M, Perrault LP, White M, Pelletier GB, Racine N, Poirier NC, Carrier M. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2004; 23 (4): 413–417. doi: 10.1016/S1053-2498(03)00225-0.
14. Kato TS, Takayama H, Yoshizawa S, Marboe C, Schulze C, Farr M et al. Cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2012; 110 (4): 568–574. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.030.

Статья поступила в редакцию 27.02.2022 г.

The article was submitted to the journal on 27.02.2022

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ГОРМОНА РОСТА / ИФР-1 НА ФУНКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТА И ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

*Р.М. Курабекова¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, С.Ю. Олешкевич¹, И.Е. Пашкова¹,
Г.А. Олефиренко¹*

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

Гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) – важнейшие регуляторы роста, регенерации и метаболизма. Влияние гормона роста и ИФР-1 на результаты трансплантации печени детям опосредовано через регуляцию роста и массы тела, специфические эффекты на функцию гепатоцитов, активность иммунной системы. Последние годы показана связь содержания этих факторов в крови с продолжительностью жизни, как здоровых лиц, так и реципиентов печени. У детей – реципиентов печени нейрогуморальная регуляция функции трансплантата, как и других функций растущего организма, исследованы недостаточно. Результаты исследований содержания и динамики гормона роста и ИФР-1 в крови у реципиентов печени могут служить основой для оценки состояния трансплантата с помощью новых малоинвазивных методов и выявления терапевтических мишеней для персонализированной терапии. В настоящем обзоре суммированы современные представления о значении гормонов системы ГР/ИФР-1 при заболеваниях гепатобилиарной системы и трансплантации печени детям.

Ключевые слова: биомаркер, трансплантация печени детям, заболевания печени, фиброз печени.

IMPACT OF THE GROWTH HORMONE AND IGF-1 ON GRAFT FUNCTION AND IMMUNE RESPONSE IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

*R.M. Kurabekova¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, S.Yu. Oleshkevich¹, I.E. Pashkova¹,
G.A. Olefirenko¹*

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are the most important regulators of growth, regeneration and metabolism. The influence of GH and IGF-1 on pediatric liver transplant outcomes is mediated through growth and body weight regulation, specific effects on hepatocyte function and immune system activity. In recent years, the blood levels of these factors and life expectancy, both in healthy individuals and liver recipients, have been shown to be correlated. In pediatric liver recipients, neurohumoral regulation of graft function and other functions of the growing organism, has not been studied enough. The results of studies on the levels and dynamics of GH and IGF-1 in the blood of liver recipients can serve as a basis for assessing the state of graft using new minimally invasive methods and identifying therapeutic targets for personalized therapy. This review summarizes the current understanding of the significance of GH/IGF-1 hormones in hepatobiliary diseases and pediatric liver transplantation (LTx).

Keywords: biomarker, pediatric liver transplantation, liver disease, liver fibrosis.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-53-44. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-53-44. E-mail: transplant2009@mail.ru

Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 являются ключевыми звеньями нейрогуморальной регуляции метаболизма и способны воздействовать на ткани через различные внутриклеточные сигнальные пути. Гормон роста стимулирует синтез ИФР-1, который, в свою очередь, оказывает влияние на продукцию гормона роста по принципу отрицательной обратной связи, ингибируя его синтез [1].

Гормон роста синтезируется в передней доле гипофиза и секретируется в кровь, с максимальными значениями концентрации в крови каждые 3–5 часов. Характер секреции гормона роста различается у мужчин и женщин и зависит от возраста. Наибольшее содержание гормона в крови наблюдается в период внутриутробного развития. С возрастом базовый уровень, частота и амплитуда пиков секреции гормона снижаются. Диапазон референтных значений гормона роста в крови детей 1–3 лет составляет 2–10 нг/мл, взрослых – 1–5 нг/мл [2].

ИФР-1 – полипептидный гормон, который продуцируется многими тканями, причем более 90% ИФР-1, циркулирующего в системном кровотоке, синтезируется гепатоцитами [3]. Содержание ИФР-1 в плазме крови в отличие от гормона роста в течение суток практически не меняется. Диапазон референтных значений уровня ИФР-1 в плазме крови детей в возрасте 1–3 лет составляет 5–300 нг/мл [3]. Максимальный уровень ИФР-1 в крови детей наблюдается в пубертатном периоде и с годами постепенно снижается.

Значение гормона роста и ИФР-1 при трансплантации печени детям может быть связано с их ролью в регуляции роста и массы тела, влиянием на функцию гепатоцитов и активность иммунной системы [4, 5].

Физиологические эффекты гормона роста и ИФР-1 на клетки опосредуются через трансмембранные рецепторы, которые обнаружены на поверхности многих типов клеток, в том числе гепатоцитов и лимфоцитов [6]. Эффект гормона роста и ИФР-1 в значительной степени обусловлен уровнем экспрессии рецепторов, который зависит от типа клеток и может изменяться под действием различных факторов. Действие системы ГР/ИФР-1 зависит, с одной стороны, от продукции гормона роста и ИФР-1, а с другой – от связывающих ИФР-1 белков, протеаз, разрушающих комплекс «ИФР-1 – связывающие белки», и рецепторов к гормону роста и ИФР-1 [7].

Регуляция роста является одной из основных функций, общих для гормона роста и ИФР-1. Кроме того, ГР как у детей, так и у взрослых играет важную роль в регуляции метаболизма. ИФР-1, являясь основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях, является важным фактором регуляции массы тела. С другой стороны, они по-разному действуют на метаболизм глюкозы и липидов: гормон роста уве-

личивает уровень глюкозы в крови и способствует липолизу, тогда как ИФР-1 оказывает противоположные эффекты [8, 9].

ГОРМОН РОСТА И ИФР-1 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Синтез ИФР-1 гепатоцитами нарушается при заболеваниях печени, что приводит к повышенной секреции гормона роста. Несмотря на высокий уровень гормона роста в сыворотке крови пациентов с хроническими заболеваниями печени, низкое содержание ИФР-1 также может быть результатом резистентности гепатоцитов к гормону роста [10, 11]. Предполагают, что расстройства метаболизма, часто имеющие место у пациентов с заболеваниями печени – резистентность к инсулину, мальнутриция, остеопения и др., – связаны с нарушением нейрогуморальной регуляции, обусловленным дефицитом ИФР-1 [12–14].

Степень снижения уровня ИФР-1 в крови пациентов с хроническими заболеваниями печени коррелирует с тяжестью дисфункции гепатоцитов [15, 16]. Введение рекомбинантного ИФР-1 приводит к остановке процесса фиброзной дегенерации печени [17, 18]. В эксперименте на животных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) было показано, что в случае развития цирроза лечение препаратом рекомбинантного ИФР-1 улучшает функцию печени. Также в эксперименте было установлено, что степень повреждения печени под действием ишемии/реперфузии меньше при более высоком уровне ИФР-1 [19, 20]. Результаты экспериментальных исследований позволили предположить возможность применения ИФР-1 в клинической практике. Было показано, что введение рекомбинантного ИФР-1 пациентам с циррозом печени повышает уровень альбумина в сыворотке крови и улучшает энергетический обмен [21].

У взрослых пациентов с циррозом печени уровень гормона роста значительно выше, чем у здоровых, что связано с нарушением синтеза ИФР-1 печенью в терминальной стадии гепатобилиарных заболеваний [9]. Уже на 7-е сутки после трансплантации печени взрослым уровень гормона роста в крови реципиентов снижается до нормальных значений, а концентрация ИФР-1 повышается [12].

Как показали наши исследования, в крови детей раннего возраста с тяжелыми заболеваниями гепатобилиарной системы, как и у взрослых, уровень гормона роста повышен, а ИФР-1 – снижен, что сочетается с задержкой роста и массы тела пациентов. Степень повышения концентрации гормона роста в крови таких детей не коррелирует с уровнем ИФР-1 и антропометрическими показателями, но ассоциирована с показателем тяжести заболевания печени

по шкале PELD и тяжестью фиброза печени. После трансплантации печени концентрация гормона роста и ИФР-1 в крови детей сопоставима с уровнями указанных гормонов у здоровых детей и достоверно коррелирует с ростом детей-реципиентов [22].

Ранее полагали, что ИФР-1 не влияет на функцию гепатоцитов напрямую, потому что в здоровой печени на поверхности гепатоцитов экспрессировано незначительное количество рецепторов к ИФР-1. Однако дальнейшие исследования показали, что при некоторых заболеваниях печени имеет место повышение их экспрессии [4]. При остром вирусном гепатите, хронических гепатитах С и В экспрессия рецепторов ИФР-1 на гепатоцитах выше, чем в здоровой печени. При этом также наблюдается увеличение содержания ИФР-1 в крови, что, как полагают, приводит к ускорению регенерации поврежденных гепатоцитов [23].

Антифибротическое действие ИФР-1 реализуется как напрямую через систему ГР/ИФР-1, так и косвенно посредством регуляции других профиброгенных факторов [24, 25]. Ключевую роль в развитии фиброза печени играют звездчатые клетки: их активация, вызванная хронической травмой, оксидативным стрессом, повышением уровня воспалительных цитокинов и липополисахаридов, приводит к трансформации в фибробласты [26]. Показано, что ИФР-1 способен инактивировать звездчатые клетки печени и индуцировать их старение, ограничивая, таким образом, развитие фиброза [27]. Приведенные результаты показывают, что снижение продукции ИФР-1 в печени не только является результатом нарушения функции печени, но и играет важную роль в развитии фиброза.

Известно, что продолжительность жизни тесно связана с системой гормона роста / ИФР-1, что может иметь определенное значение для разработки методик прогнозирования выживаемости реципиента и трансплантата [28, 29].

В эксперименте показано, что ИФР-1 способен улучшать показатели выживаемости у крыс с острой печеночной недостаточностью, индуцированной введением D-галактозамина и липополисахаридов. Профилактическое введение ИФР-1 животным позволяло предотвратить увеличение уровня билирубина и активности трансаминаз [18].

В клинических исследованиях установлена связь уровней гормона роста и ИФР-1 в крови взрослых реципиентов печени после трансплантации с 3-месячной и 3-летней выживаемостью [28]. Результаты наших исследований также показали связь содержания гормона роста в крови с 6-месячной выживаемостью детей – реципиентов печени. [30].

РОЛЬ ГР/ИФР-1 В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Роль системы ГР/ИФР-1 в регуляции иммунного ответа является темой множества исследований последних десятилетий [6, 31]. Показано, что взаимная регуляция нейроэндокринной и иммунной систем обеспечивается наличием общих лигандов и рецепторов, вследствие чего нейроэндокринные гормоны обладают иммуnoreгуляторными функциями, а цитокины влияют на функции нейронов. Кроме того, клетки иммунной системы могут синтезировать и секретировать нейроэндокринные гормоны, такие как адренокортикотропин, гормон роста, пролактин, тиротропин и другие, а широкий спектр цитокинов может продуцироваться клетками микроглии в центральной нервной системе [32].

Клетки иммунной системы содержат рецепторы к гормону роста, который оказывает прямое воздействие на все основные типы иммунных клеток, влияя тем самым на иммунный ответ. В свою очередь, цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы, специфически влияют на секрецию гипофизом гормона роста. Показано, что интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-11, IL-1) и цилиарный нейротрофический фактор стимулируют секрецию гормона роста, тогда как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) могут ингибировать его секрецию [33].

Гормон роста необходим для развития иммунной системы и поддержания клеточно-опосредованных и гуморальных реакций: влияет на гемопоэз, стимулируя дифференцировку нейтрофилов, увеличивает эритропоэз и пролиферацию клеток костного мозга, усиливает пролиферацию и экспорт тимоцитов [34]. Гормон роста стимулирует продукцию цитокинов – IL-1, IL-2, IL-6, TGF-β, а также ФНО-α [35].

Кроме того, гормон роста предотвращает развитие апоптоза лимфоцитов, увеличивая продукцию NO, снижая синтез каспаз, участвующих в процессе апоптоза, а также способствуя полимеризации тубулина, что стабилизирует сеть микротрубочек [36]. Результаты экспериментальных исследований показали, что гормон роста защищает иммунные клетки от иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов. Инъекции гормона роста крысам после введения дексаметазона или хирургического стресса улучшали иммунный ответ [31].

Эффекты ИФР-1 на иммунную систему отличаются значительным многообразием и связаны с регуляцией пролиферации, дифференцировки и метаболизма клеток. Установлено, что функциональная активность ИФР-1 и его рецепторов на Т-клетках усиливается при активации, пролиферации, хемотаксисе и апоптозе Т-клеток [37]. ИФР-1 также стимулирует активность натуральных киллеров (НК) [38].

ИФР-1, с одной стороны, проявляет свойства неспецифического иммуномодулятора, стимулируя лимфопоез, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток, а с другой – оказывает селективное ингибирующее действие на ИЛ-2-зависимый рост лимфоцитов, а также вызывает пролиферацию регуляторных Т-клеток, препятствуя развитию аутоиммунных заболеваний у мышей [5, 39].

Присутствие рецептора ИФР-1 и связывающего белка в миелоидных клетках позволяет предполагать влияние ИФР-1 на гемопоэз и воспаление. ИФР-1 может выступать в качестве провоспалительного фактора за счет стимуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-8, а также может оказывать и противовоспалительное действие, стимулируя секрецию ИЛ-10 и ингибируя Th1-опосредованные клеточные иммунные реакции в активированных Т-клетках [6, 40].

ИФР-1 может влиять на патогенез иммунных заболеваний, регулируя активность иммунных клеток посредством эндокринных, паракринных и аутокринных механизмов. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ИФР-1 снижает активность иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях [5]. При заболеваниях аутоиммунной природы, таких как Базедова болезнь, ревматоидный артрит, некоторые воспалительные заболевания кишечника, а также сахарном диабете 1-го типа уровень ИФР-1 в крови понижен, что сопровождается состоянием иммунодепрессии [41]. Повышенный уровень ИФР-1 наблюдается при некоторых видах онкологических заболеваний, при которых клетки опухоли экспрессируют гормон и его рецепторы, усиливая иммуносупрессию и рост опухоли [42, 43].

Установлено, что некоторые эффекты ИФР-1 и такролимуса реализуются через общие кальциневрин-зависимые клеточные пути [44, 45]. В экспериментальных исследованиях было показано, что внутривенное и пероральное введение такролимуса крысам ведет к увеличению уровня ИФР-1 в крови, а также приводит к усилению желчевыделения, которое регулируется обоими факторами по отдельности или совместно [46]. Наши исследования показали, что уровень ИФР-1 в крови прямо коррелирует с дозой такролимуса, назначаемой детям-реципиентам через год после трансплантации печени, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального биомаркера эффективности иммуносупрессии [47]. Однако механизмы такой взаимосвязи не ясны, и для их понимания необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни гормона роста и ИФР-1 в крови не только зависят от функции печени, но и во многом определяют ее состояние и могут рассматриваться как

индикаторы функции печени у пациентов с гепатобилиарными заболеваниями. Изменение уровней этих гормонов в крови после трансплантации печени может служить объективным индикатором степени нормализации синтетической функции трансплантата и восстановления нейрогуморальной регуляции организма детей – реципиентов печени.

Дальнейшее изучение взаимосвязей гормональной системы ГР/ИФР-1 с другими факторами, влияющими на функцию трансплантата печени, позволит более точно оценить возможности применения гормона роста и ИФР-1 как для верификации состояния трансплантата, так и для совершенствования терапии детей – реципиентов печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (18): 2740–2743.
2. Меньшиков В. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., 1997; 960. *Menshikov V. Encyclopedia of clinical laboratory tests*. M.: 1997; 960.
3. 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.
4. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (7): 1447. doi: 10.3390/ijms18071447.
5. Bilbao D, Luciani L, Johannesson B, Piszczek A, Rosenthal N. Insulin-like growth factor-1 stimulates regulatory T cells and suppresses autoimmune disease. *EMBO Mol Med*. 2014; 6 (11): 1423–1435. doi: 10.15252/emmm.201303376.
6. Weigent DA. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. *Cell Immunol*. 2013; 285 (1–2): 118–132. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.10.003.
7. Conover CA, Oxvig C. PAPP-A: a promising therapeutic target for healthy longevity. *Aging Cell*. 2017; 16 (2): 205–209.
8. Cignarelli A, Genchi VA, Le Grazie G, Caruso I, Marzano N, Biondi G et al. Mini Review: Effect of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors on the Growth Hormone/IGF Axis. *Front Endocrinol*. 2022; 13 (846903). doi: 10.3389/fendo.2022.846903.
9. 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.
10. Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z et al. Growth Hormone Control of Hepatic Lipid Metabolism. *Diabetes*. 2016; 65 (12): 3598–3609. doi: 10.2337/db16-0649.

11. Cao LH, Lu FM, Lu XJ, Zhu LY. Study on the relationship between insulin growth factor 1 and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C with type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018; 119 (11): 9513–9518. doi: 10.1002/jcb.27267.
12. Gariani K, Toso C, Philippe J, Orci LA. Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review. *Liver Int*. 2016; 10 (10): 13158. doi: 1111/liv.
13. Chishima S, Kogiso T, Matsushita N, Hashimoto E, Tokushige K. The Relationship between the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor System and the Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med*. 2017; 56 (5): 473–480. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7626.
14. Bonefeld K, Moller S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int*. 2011; 31 (7): 911–919. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02428.x.
15. Castro GR, Coelho JC, Parolin MB, Matias JE, de Freitas AC. Insulin-like growth factor I correlates with MELD and returns to normal level after liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013; 18: 57–62. doi: 10.12659/AOT.883819.
16. Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor I regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 16 (10). doi: 1210/clinem/dgac088.
17. Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trevejo JL, Gondi G, Monreal I, Paneda A et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats. *Hepatology*. 2010; 51 (3): 912–921. doi: 10.1002/hep.23412.
18. de la Garza RG, Morales-Garza LA, Martin-Estal I, Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res*. 2017; 9 (4): 233–247. doi: 10.14740/jocmr2761w.
19. Kawai M, Harada N, Takeyama H, Okajima K. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia/reperfusion-induced liver injury by decreasing the production of insulin-like growth factor-I in rats. *Transl Res*. 2010; 155 (6): 294–304. doi: 10.1016/j.trsl.2010.02.003.
20. Meng F, Zhang Z, Chen C, Liu Y, Yuan D, Hei Z et al. PI3K/AKT activation attenuates acute kidney injury following liver transplantation by inducing FoxO3a nuclear export and deacetylation. *Life Sci*. 2021; 272 (119119): 26. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119119.
21. Conchillo M, de Knecht RJ, Payeras M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JJ et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) replacement therapy increases albumin concentration in liver cirrhosis: results of a pilot randomized controlled clinical trial. *J Hepatol*. 2005; 43 (4): 630–636. doi: 10.1016/j.jhep.2005.03.025.
22. 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 AB0-incompatible liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; XVI (2): 46–51.
23. Stefano JT, Correa-Giannella ML, Ribeiro CM, Alves VA, Massarollo PC, Machado MC et al. Increased hepatic expression of insulin-like growth factor-I receptor in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (24): 3821–3828.
24. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep*. 2016; 6 (34605). doi: 10.1038/srep34605.
25. Choi JS, Park YJ, Kim SW. Three-dimensional Differentiated Human Mesenchymal Stem Cells Exhibit Robust Antifibrotic Potential and Ameliorates Mouse Liver Fibrosis. *Cell Transplant*. 2021; 30 (963689720987525): 0963689720987525. doi: 10.1177/.
26. Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol*. 2014; 6 (4): 207–216. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.207.
27. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell*. 2008; 134 (4): 657–667. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.049.
28. Nicolini D, Mocchegiani F, Palmonella G, Coletta M, Brugia M, Montalti R et al. Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0133153.
29. Abdel-Wahab R, Hassan MM, George B, Carmagnani Pestana R, Xiao L, Lacin S et al. Impact of Integrating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels into Model for End-Stage Liver Disease Score for Survival Prediction in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Oncology*. 2020; 98 (12): 836–846. doi: 10.1159/000502482.
30. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Паукова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП. 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, Mozheiko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP. Association of growth hormone and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels with liver function and short-term survival in liver transplant recipient children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (4): 44–51. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51.
31. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun*. 2007; 21 (4): 384–392. doi: 10.1016/j.bbi.2006.11.010.
32. Gong FY, Deng JY, Shi YF. Stimulatory effect of interleukin-1beta on growth hormone gene expression and growth hormone release from rat GH3 cells.

- Neuroendocrinology*. 2005; 81 (4): 217–228. doi: 10.1159/000087160.
33. Derfalvi B, Szalai C, Mandi Y, Kiraly A, Falus A. Growth hormone receptor gene expression on human lymphocytic and monocytic cell lines. *Cell Biol Int*. 1998; 22 (11–12): 849–853. doi: 10.1006/cbir.1998.0324.
34. Dardenne M, Smaniotto S, de Mello-Coelho V, Villa-Verde DM, Savino W. Growth hormone modulates migration of developing T cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2009. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03977.x.
35. Farmer JT, Weigent DA. TGF-beta1 expression in EL4 lymphoma cells overexpressing growth hormone. *Cell Immunol*. 2006; 240 (1): 22–30. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.06.003.
36. Wang K, Wang M, Gannon M, Holterman A. Growth Hormone Mediates Its Protective Effect in Hepatic Apoptosis through Hnf6. *PLoS One*. 2016; 11 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0167085.
37. Walsh PT, Smith LM, O'Connor R. Insulin-like growth factor-1 activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology*. 2002; 107 (4): 461–471.
38. 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.
39. Xu J, Wang X, Chen J, Chen S, Li Z, Liu H et al. Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics*. 2020; 10 (26): 12204–12222. doi: 10.7150/thno.47683.
40. Keshvari S, Caruso M, Teakle N, Batoon L, Sehgal A, Patkar OL et al. CSF1R-dependent macrophages control postnatal somatic growth and organ maturation. *PLoS Genet*. 2021; 17 (6). doi: 10.1371/journal.pgen.1009605.
41. Dehghani SM, Karamifar H, Hamzavi SS, Haghighat M, Malek-Hosseini SA. Serum insulinlike growth factor-1 and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2012; 10 (3): 252–257.
42. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007; 28 (1): 20–47.
43. Qiao C, Huang W, Chen J, Feng W, Zhang T, Wang Y et al. IGF1-mediated HOXA13 overexpression promotes colorectal cancer metastasis through upregulating ACLY and IGF1R. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (6): 021-03833. doi: 10.1038/s41419-2.
44. 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. doi: 10.1677/joe.0.1800325.
45. 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. doi: 10.1677/joe.1.06168.
46. 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. doi: 10.1016/s0014-2999(01)00961-x.
47. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Олефиренко ГА, Пашкова ИЕ, Бельченков АА и др. Взаимосвязь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с дозой такролимуса у детей – реципиентов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 13–20. Kurabekova RM, Tsiurnikova OM, Gichkun OE, Olefirenko GA, Pashkova IE, Belchenkov AA et al. Relationship between insulin-like growth factor 1 levels and tacrolimus dose in liver transplant recipient children. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (2): 13–20. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-13-20.

Статья поступила в редакцию 18.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.04.2022

ТЕСТИРОВАНИЕ ГИДРОГЕЛЯ Р-НЕМА В КАЧЕСТВЕ ИМПЛАНТАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ДЕФЕКТОВ У ЖИВОТНЫХ

Э.Б. Макарова^{1, 2}, М.А. Корч³, Ф.А. Фадеев^{1, 4}, Д.Г. Близнец², А.В. Бугаёва^{1, 5},
Т.Ф. Шкляр^{1, 5}, А.П. Сафронов⁵, К.А. Нохрин⁵, Ф.А. Бляхман^{1, 5}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет» Минсельхоза России, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ «Институт медицинских клеточных технологий» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель исследования. В экспериментах на животных оценить особенности репаративного хондрогенеза и остеогенеза при имплантации пористого поли-2-гидроксиэтилметакрилатного (р-НЭМА) гидрогеля в костно-хрящевые дефекты. **Материалы и методы.** Имплантаты р-НЭМА цилиндрической формы (5 мм в диаметре) были синтезированы методом радикальной полимеризации. Световая микроскопия и механические испытания имплантатов были применены для характеристики структуры и вязкоупругих свойств материала. В опытной серии № 1 четыре образца р-НЭМА были имплантированы в сформированные дефекты дистальных эпиметафизов бедренных костей кроликов. В опытной серии № 2 перед имплантацией на поверхность четырех образцов были нанесены аллогенные хондроциты. В контрольной серии четыре дефекта не замещали имплантатами. Регенерация тканей была исследована морфологическим и морфометрическим методами через 30 дней после операции. **Результаты.** Имплантаты р-НЭМА представляли собой неоднородные по структуре образцы с порами неправильной формы до 30×10 мкм у поверхности и до 300×120 мкм внутри. При статических компрессионных деформациях образцов более 10% модуль Юнга был равен 54,7 кПа. При динамических деформациях увеличение частоты циклов «сжатие–расслабление» от 0,01 до 20,0 Гц приводило к возрастанию модуля накопления в среднем с 20 до 38 кПа, а модуля потерь – с 2 до 10 кПа. Показатели полуколичественной оценки местной воспалительной реакции на имплантацию р-НЭМА имели следующие значения в баллах: р-НЭМА – $4,7 \pm 0,3$; р-НЭМА с аллогенными хондроцитами – $6,0 \pm 1,0$; контроль – $4,3 \pm 0,3$. Соотношения собственно соединительной, костной и хрящевой тканей в составе регенератов имели следующие соответствующие значения: р-НЭМА – 79, 20, 1%; р-НЭМА с хондроцитами – 82, 16, 2%; контроль – 9, 74, 17%. **Заключение.** В краткосрочном эксперименте имплантаты р-НЭМА не вызывали выраженной воспалительной реакции в прилежащих тканях и могут быть отнесены к биосовместимым материалам. Вместе с тем тестируемые имплантаты имели низкую кондуктивность для клеток костной и хрящевой тканей, которая может быть повышена за счет стабилизации размера пор и увеличения жесткости при синтезе материала.

Ключевые слова: костно-хрящевые дефекты, имплантаты, гидрогель р-НЭМА, физические свойства, биосовместимость, хрящевая ткань, костная ткань.

Для корреспонденции: Бляхман Феликс Абрамович. Адрес: 620068, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел. (343) 214-86-96. E-mail: feliks.blyakhman@urfu.ru

Corresponding author: Felix Blyakhman. Address: 3, Repin str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation. Phone: (343) 214-86-96. E-mail: feliks.blyakhman@urfu.ru

TESTING OF THE pHEMA HYDROGEL AS AN IMPLANTATION MATERIAL FOR REPLACEMENT OF OSTEOCHONDRAL DEFECTS IN ANIMALS

E.B. Makarova^{1, 2}, M.A. Korch³, F.A. Fadeyev^{1, 4}, D.G. Bliznets², A.V. Bugayova^{1, 5}, T.F. Shklyar^{1, 5}, A.P. Safronov⁵, K.A. Nokhrin⁵, F.A. Blyakhman^{1, 5}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Institute of Medical Cell Technology, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russian Federation

Objective: to evaluate the features of reparative chondrogenesis and osteogenesis in animal experiments with the implantation of porous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA) hydrogel into osteochondral defects. **Materials and methods.** Cylindrical pHEMA implants (5 mm in diameter) were synthesized by radical polymerization. The implants were subjected to light microscopy and mechanical tests to characterize the structure and viscoelastic properties of the material. In experimental group #1, four pHEMA specimens were implanted into formed defects in the distal femoral epiphysis of rabbits. In experimental group #2, allogeneic chondrocytes were applied to the surface of four specimens before implantation. In the control series, four defects were not replaced with implants. Tissue regeneration was investigated by morphological and morphometric methods 30 days after operation. **Results.** The pHEMA implants were heterogeneous specimens with irregularly shaped pores – up to $30 \times 10 \mu\text{m}$ at the surface and $300 \times 120 \mu\text{m}$ inside. With $>10\%$ static compressive stress, the Young's modulus was 54.7 kPa. For dynamic stress, increased frequency of compression-relaxation cycles from 0.01 Hz to 20.0 Hz led to increased storage modulus from 20 kPa to 38 kPa on average, and increased loss modulus from 2 kPa to 10 kPa. Indicators of semi-quantitative assessment of local inflammatory response to pHEMA implantation had the following values in points: pHEMA, 4.7 ± 0.3 ; pHEMA with allogeneic chondrocytes, 6.0 ± 1.0 ; control, 4.3 ± 0.3 . The ratio of connective, bone, and cartilage tissues proper in the regenerates had the following respective values: pHEMA, 79%, 20%, 1%; pHEMA with chondrocytes, 82%, 16%, 2%; control, 9%, 74%, 17%. **Conclusion.** In a short-term experiment, pHEMA implants did not trigger a pronounced inflammatory response in the surrounding tissues and can be classified as biocompatible materials. However, the tested implants had low conductivity with respect to bone and cartilage cells, which can be improved by stabilizing the pore size and increasing the rigidity when synthesizing the material.

Keywords: osteochondral defects, implants, pHEMA hydrogel, physical properties, biocompatibility, cartilage tissue, bone tissue.

ВВЕДЕНИЕ

Фокальные остеохондральные повреждения суставов обнаруживаются у 61–63% пациентов при артроскопии [1]. Спонтанное восстановление дефектов хряща крайне ограничено, а их наличие провоцирует развитие деформирующего остеоартроза и снижение качества жизни пациентов [1]. Поэтому лечение остеохондральных повреждений суставов является актуальной задачей настоящего времени.

Для стимуляции регенерации суставного хряща применяют ряд методик, показавших удовлетворительные среднесрочные результаты лечения. К их числу относят: мозаичную хондропластику (mosaicplasty) [2]; аутохондрогенез (AMIC), индуцированный на матрице для культивирования клеток (scaffold) [3]; трансплантацию аутогенных хондроцитов (ACI) [4], включая ассоциированных с коллагеновой матрицей (MACT/MACI) [5], а также введение

мезенхимальных стромальных клеток [6]. Вместе с тем на сегодняшний день не существует метода лечения, обеспечивающего органоспецифическое восстановление гиалинового хряща и полноценную долгосрочную клиническую ремиссию [7]. Данное обстоятельство вынуждает искать новые способы замещения дефектов хряща, в том числе и новые матрицы для трансплантации клеток.

Известен широкий спектр материалов для клеточных матриц, среди которых гидрогели занимают значимую нишу. Гель – это полимер, набухший в растворителе, по своему составу может содержать до 99% жидкости. Синтетические гидрогели рассматривают в качестве биомиметиков биологических тканей, поскольку при соответствующем химическом составе и определенных физических и/или химических воздействиях они демонстрируют схожие с живыми тканями механические свойства [8, 9].

В настоящей работе в качестве материала для костно-хрящевых имплантатов был использован поли-2-гидроксиэтилметакрилатный (р-НЭМА) гидрогель. Известно, что р-НЭМА нетоксичен, инертен, обладает биосовместимостью [10]. За счет контролируемого синтеза физические свойства р-НЭМА можно приблизить к свойствам биологических тканей. В частности, вязкоупругие свойства р-НЭМА, его проницаемость для кислорода и содержание растворителя в нем могут соответствовать характеристикам внеклеточного матрикса [11].

Биосовместимость р-НЭМА и его физико-химические свойства обеспечили использование этого материала для изготовления контактных линз, искусственной роговицы, систем доставки лекарственных средств, а также матриц для контролируемой дифференциации стволовых клеток [12]. В ортопедии обсуждается возможность применения р-НЭМА для изготовления искусственного хряща, протеза пульпозного ядра межпозвонкового диска, а также использование его в качестве демпфера механических колебаний при изготовлении тотального эндопротеза межпозвонкового диска [11, 13].

С точки зрения аппликации синтетических материалов в медицине гидрогели р-НЭМА имеют преимущество, связанное с возможностью создания в ходе синтеза различных морфологических структур в форме пор [14]. Пористая структура р-НЭМА позволяет вводить в них различные биологически активные соединения, в том числе и с антимикробной активностью [15]. Кроме того, пористые синтетические гидрогели хорошо зарекомендовали себя в качестве трехмерных матриц для культивирования клеток, используемых в заместительной терапии и регенеративной медицине [12].

Исходя из вышесказанного цель настоящего исследования состояла в изучении регенерации хрящевой и костной тканей при заполнении костно-хрящевых дефектов эпиметафизов бедренной кости имплантатами из пористого гидрогеля р-НЭМА в экспериментах на животных *in vivo*. Представлены результаты оценки структуры и вязкоупругих свойств имплантатов р-НЭМА, данные о протекании репаративных процессов тканей после имплантации гидрогелей без клеток и с аллогенными хондроцитами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез имплантатов на основе гидрогеля р-НЭМА

Синтетические гидрогели р-НЭМА были получены методом радикальной полимеризации в водном растворе мономера (гидроксиэтилметакрилата – НЭМА) при 70 °С в присутствии сшивающего агента – N,N'-метиленадиакриламида (МДАА). Концентрация мономера составляла 2 моль/дм³ (2 М), а

концентрации МДАА – 0,02 моль/дм³ (0,02 М). Это обеспечивало формирование сетчатой полимерной структуры, в которой мольное соотношение узлов сетки и звеньев в линейных фрагментах составляло 1 : 100. В качестве инициатора полимеризации использовали персульфат аммония в концентрации 3 мМ. Полимеризацию проводили в цилиндрических формах из полиэтилена в течение одного часа, после чего образцы извлекали из форм и промывали в дистиллированной воде в течение двух недель при ежедневной смене воды.

В результате были получены образцы р-НЭМА диаметром ~5 мм и длиной 120–150 мм, после чего они были укорочены скальпелем до размера имплантата (~5,5 мм). Для аттестации эластических свойств р-НЭМА были синтезированы образцы большего диаметра (~9 мм).

Механические испытания гидрогелей р-НЭМА

Оценка вязкоупругих свойств гелей была проведена на специальном оборудовании для механических испытаний и подробно изложена в наших ранних публикациях [16, 17]. Кратко: установка для механических испытаний гелей содержала прецизионные датчики силы и перемещений, а также линейный электромагнитный мотор для задания образцам деформаций произвольной формы. Образцы р-НЭМА цилиндрической формы диаметром ~9 мм и высотой ~5 мм помещали в кювету, заполненную раствором, в котором гель предварительно набухал. Один конец образца жестко крепился к датчику силы, другой – к рычагу мотора.

Для получения зависимости «напряжение–деформация» образцам задавали ступенчатые деформации на сжатие с шагом 50 мкм и регистрировали величину упругой силы, возникающей в образце. Для установления реологических характеристик материала, модулей накопления (G') и потерь (G'') образцам прикладывали синусоидальные деформации на сжатие с амплитудой ~3% от начальной высоты образца и частотой от 0,01 до 20 Гц. Метод задания и анализа эффектов низкоамплитудных периодических деформаций широко используется для определения вязкоупругих свойств материалов, в том числе и гидрогеля р-НЭМА [18].

Экспериментальные животные и группы исследования

В работе использованы половозрелые кролики-самцы (возраст 5 месяцев, вес 2,8–3,5 кг) породы «советская шиншилла» (сертификат на животных № 2020/2КШ от 12 апреля 2020 г.). Содержание, оперативные вмешательства и эвтаназия животных были выполнены в соответствии с требованиями и прин-

циями биомедицинских исследований с участием позвоночных животных, изложенными в Европейской конвенции (1986 г.), и протокола к ней от 1998 г. (European Convention, 1986). Протокол эксперимента был одобрен Этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 28 февраля 2020).

В эксперименте были использованы 6 кроликов, которым создавали стандартные большие костно-хрящевые дефекты суставной пателлярной поверхности эпиметафизов обеих бедренных костей ($n = 12$). При таких дефектах не происходило полного замещения тканей при спонтанном репаративном процессе, что соответствует данным литературы [19]. На протяжении всего эксперимента гибели животных и гнойных осложнений не наблюдалось. Животные были подвижны, опороспособность и правильное положение конечностей сохранены. Одного кролика использовали в качестве донора хондроцитов.

Животные были разделены на 3 группы, по 2 кролика в каждой. В контрольной серии (КС) дефекты не замещали имплантатами ($n = 4$). В опытной серии № 1 (ОС-1) дефекты замещали имплантатами из р-НЭМА ($n = 4$), в опытной серии № 2 (ОС-2) дефекты были заполнены имплантатами из р-НЭМА с адгезированными на них аллогенными хондроцитами ($n = 4$). Через 30 суток после операции все животные были выведены из эксперимента, после чего исследовали эпиметафизы бедренных костей.

Подготовка имплантатов р-НЭМА с адгезированными хондроцитами

Культуру хондроцитов получали из хрящевой ткани коленного сустава кролика, использованного в качестве донора. Хондроциты из ткани выделяли путем диссоциации с помощью коллагеназы-I. Для этого хрящевая ткань суставных поверхностей тазобедренных и коленных суставов была измельчена и проинкубирована при 37°C в растворе коллагеназы с концентрацией 3 мг/мл в течение 90 мин. После этого раствор был заменен на свежий с концентрацией коллагеназы 0,5 мг/мл, инкубацию с этим раствором проводили в течение 16 часов при 37°C .

Диссоциированные клетки выращивали в виде монослойной культуры в культуральных флаконах с использованием специализированной ростовой среды для хондроцитов Human Chondrocyte Growth Medium Kit (Cell Applications, Inc) в CO_2 -инкубаторе (37°C , 5% CO_2 , 100% относительная влажность). По достижении монослоем 70% конfluence клетки были пересажены на второй пассаж. Снятие клеток с пластика осуществляли с помощью 0,25% раствора трипсина с ЭДТА. Для посева на имплантат использовали хондроциты второго пассажа. Фенотип

клеток подтверждали окрашиванием альциановым синим и ядерным красным.

Хондроциты высевали на одну из плоских поверхностей имплантатов р-НЭМА с высокой плотностью (300 000 клеток / cm^2 поверхности имплантатов). Для этого стерильные гидрогели помещали в чашку Петри вертикально вплотную друг к другу и заливали хондроцитарной средой выше уровня их верхнего края. Хондроциты снимали с пластика трипсином и ресуспендировали в хондроцитарной среде. Полученную суспензию наносили на покрывающую имплантаты среду, после чего клетки оседали на поверхность имплантатов. Имплантаты инкубировали в течение суток в CO_2 -инкубаторе, после чего использовали для имплантации кроликам.

Для подтверждения адгезии хондроцитов на поверхности имплантатов часть образцов подвергали фиксации и окрашиванию пиразолоновым желтым (цитоплазма) и DAPI (ядра) по методике, описанной ранее [17]. Флуоресцентная микроскопия окрашенных образцов подтвердила адгезию хондроцитов на поверхности гидрогеля. При этом прикрепившиеся клетки распределялись по поверхности геля неравномерно, с образованием плотных многослойных скоплений.

Хирургическая процедура имплантации р-НЭМА

Оперативные вмешательства были выполнены под общей анестезией (внутримышечно – рометар 2% – 8 мг/кг (Rometar 2% СПОФА, Чехия), изолетил – 6 мг/кг (Zoletil-100, VirbacSanteAnimale). Медиальным доступом с рассечением удерживающей связки надколенника выполняли артротомию с хирургическим вывихом надколенника латерально. Сверлом диаметром 5,0 мм с ограничителем формировали цилиндрический костно-хрящевой дефект (рис. 1, а) на передней поверхности дистального эпиметафиза бедренной кости в области поверхности пателло-фemorального сочленения.

Спицей диаметром 1,5 мм в дистальном эпиметафизе бедренной кости формировали два поперечных канала через боковые кортикальные стенки кости на уровне дефекта и на 4 мм проксимальнее дефекта. В дефекты устанавливали имплантаты диаметром 5 мм и высотой 5,5 мм (рис. 1, б), которые фиксировали к стенкам дефекта чрескостным швом через поперечные каналы (рис. 1, в, г). Операционную рану послойно ушивали с восстановлением целостности связки, удерживающей надколенник.

Методология морфологического исследования

Материал для морфологического исследования (дистальные эпиметафизы бедренных костей) полу-

чали непосредственно после выведения животных из эксперимента. Фрагменты бедренной кости фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (BioOptica). Костную ткань подвергали декальцинации, часть костного материала заливали в парафин. Исследуемый материал р-НЕМА в условиях стандартного протокола парафиновой проводки терял до 1/2 своего объема, что деформировало нежные новообразованные ткани, прилежащие к имплантатам, и нарушало топографическое единство препарата. Поэтому часть фрагментов костной ткани заливали в желатин и подвергали криотомии. Срезы эпиметафизов выполняли в сагиттальной плоскости.

В качестве обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Для выявления компонентов соединительной ткани – метод Ван-Гизона. Для описательной морфологии использовали световой микроскоп Micros MS300. Оцифровку препаратов и морфометрические исследования выполняли на сканирующем микроскопе 3DHISTECH PANNORAMIC Midi с использованием программы Pannoramic Viewer.

Морфометрическая оценка регенерата включала определение высоты надимплантационного регенерата, толщину периимплантационной капсулы, глубину прорастания регенерирующих тканей в поры имплантата, площадь и соотношение тканевых компонентов в периимплантационной области, подсчет количества хондроцитов, их изогенных групп в новообразованной хрящевой ткани.

Местное биологическое действие имплантатов определяли путем полуколичественной оценки воспалительной реакции [20]. Воспалительную реакцию характеризовали наличием зон некроза, количеством провоспалительных клеток – полиморфноядерных лейкоцитов, тучных клеток, лимфоцитов, макрофа-

гов, плазматических клеток и гигантских многоядерных клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$.

Статистический анализ

Результаты представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. При оценке различий между двумя независимыми выборками использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Допустимым уровнем статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. Статистический анализ данных был выполнен с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности архитектуры имплантатов р-НЕМА

Синтетические гидрогели р-НЕМА имеют ряд структурных особенностей, отличающих их от других гелей биомедицинского назначения, в частности, от широко распространенных гидрогелей полиакриламида. В отличие от последних гидрогели р-НЕМА представляют собой гетерогенную макропористую систему [18]. Мономер НЕМА хорошо растворим в воде, в то же время полимер р-НЕМА в воде растворяется ограниченно. Поэтому при синтезе гидрогеля изначально гомогенный раствор мономера по мере протекания полимеризации претерпевает фазовое разделение. При этом образующаяся нерегулярная полимерная сетка отделяется от водной среды и формирует макропористую структуру, которая схематично представлена на рис. 2, а.

В структуре гидрогеля р-НЕМА присутствуют крупные поры неправильной формы, заполненные жидкостью. Стенки пор сформированы нерегулярной сетчатой структурой р-НЕМА, которая, в свою оче-

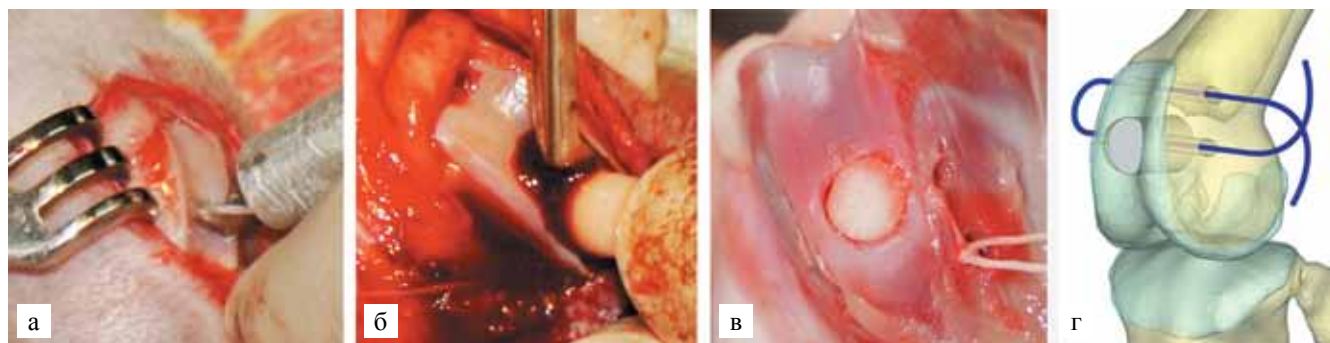


Рис. 1. Этапы операции по внедрению имплантатов в эпиметафиз бедренной кости кролика: а – формирование стандартного дефекта сверлом с ограничителем; б – введение имплантата; в – внешний вид суставной поверхности после установки имплантата; г – схема локализации имплантата и его фиксации чрескостным швом

Fig. 1. Stages of implant insertion in a rabbit's femoral epiphysis: а – formation of a standard defect with a drill with a stopper; б – implant insertion; в – the view of the articular surface after implant placement; г – diagram showing implant localization and its fixation with transosseous sutures

редь, также содержит воду и является проницаемой для растворенных в воде солей и простых соединений (сахаров, аминокислот и проч.). Гетерогенная природа гидрогеля р-НЭМА проявляется, в частности, в том, что его образцы не прозрачны, а являются молочно-белыми за счет рассеяния света на стенках макропор в структуре геля (рис. 1, б, в).

На рис. 2 приведены в качестве примера фото криосрезов имплантатов из р-НЭМА, зафиксированные до и после эксперимента (рис. 2, б, в). Хорошо видно, что в глубине образцов поры (на рис. 2, б – темные области, на рис. 2, в, поры заполнены рыхлой соединительной тканью) имеют неправильную форму, их размеры не превышают по длинной оси 300 мкм, по короткой оси – 120 мкм. В поверхност-

ном плотном слое имплантатов шириной 20–150 мкм располагаются поры существенно меньшего размера (по длинной оси – до 30 мкм, по короткой – до 10 мкм), при этом незначительное количество пор сообщаются с поверхностью.

В целом внутренняя архитектура имплантата может быть охарактеризована как сильно гидратированный макропористый полимерный материал с высокой степенью структурной неоднородности.

Вязкоупругие свойства р-НЭМА

На рис. 3 приведены результаты механических испытаний образцов р-НЭМА в статическом ($n = 5$) и динамическом ($n = 6$) режимах нагрузок. При деформации сжатия геля с шагом 50 мкм были получены

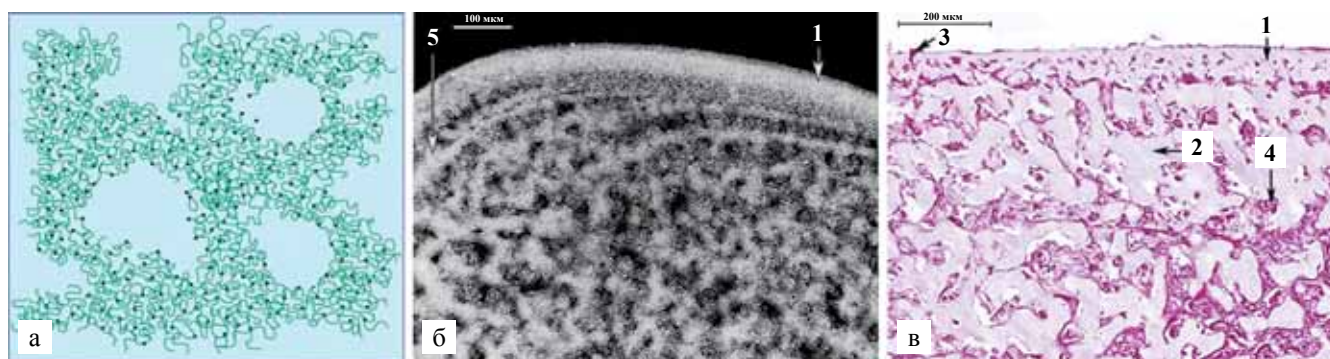


Рис. 2: а – схема молекулярного строения синтетического гидрогеля р-НЭМА; линии соответствуют линейным фрагментам полимерных цепей, точки – узлам сетки; б, в – примеры визуализации имплантатов, световая микроскопия: б – криосрез р-НЭМА до эксперимента ($\times 100$, цветопередача инвертирована); в – криосрез р-НЭМА через 30 суток после имплантации ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином). 1 – плотный поверхностный слой; 2 – р-НЭМА; 3 – пора, сообщающаяся с поверхностью; 4 – поры внутри имплантата с рыхлой соединительной тканью и остеоидом; 5 – концентрические слои внутри имплантата, содержащие мелкие поры

Fig. 2: а – diagram showing the molecular structure of synthetic pHEMA hydrogel; lines are the linear fragments of polymer chains, dots represent mesh nodes; б, в – implant imaging examples, light microscopy: б – pHEMA cryosection before experiment ($100\times$ magnification, color rendering inverted); в – pHEMA cryosection 30 days after implantation ($200\times$ magnification, H&E stain). 1 – dense surface layer; 2 – pHEMA; 3 – pore communicating with the surface; 4 – pores inside the implant with loose irregular connective tissue and osteoid; 5 – concentric layers inside the implant containing small pores

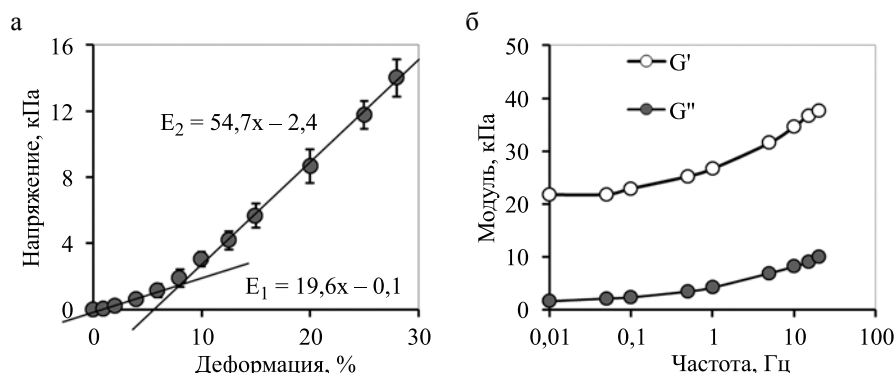


Рис. 3. Характеристики вязкоупругих свойств р-НЭМА: а – связь между механическим напряжением в геле и его деформацией; б – типичные зависимости модулей накопления (G') и потерь (G'') от частоты деформации

Fig. 3. Viscoelastic properties of pHEMA: а – relationship between mechanical stress in the gel and its deformation; б – storage modulus (G') and loss modulus (G'') versus angular frequency (representative graphs)

зависимости «напряжение–деформация» (рис. 3, а). Видно, что с возрастанием величины деформации механическое напряжение в геле увеличивается. В целом зависимость не является линейной и качественно напоминает таковую для биологических мягких тканей [21]. На кривой можно выделить две области, в которых связь имеет линейный характер и описывается уравнением линейной регрессии: первая – до 5–6% деформации, вторая – при деформациях более 10%. Коэффициент при первом члене уравнения, определяемый как тангенс угла наклона кривой, соответствует величине модуля Юнга, значение которого для первого и второго участков кривой равно 19,6 и 54,7 кПа соответственно.

Рис. 3, б, иллюстрирует результаты анализа механических испытаний р-НЭМА в динамическом режиме нагрузок. Приведены зависимые от частоты деформации значения для модуля накопления (G') как меры упругости геля и модуля потерь (G'') как характеристики вязкости объекта. Видно, на предельно низких частотах р-НЭМА ведет себя в большей мере как упругое тело. Величина модуля накопления близка к определенному в статическом режиме модулю Юнга по первому диапазону малых деформаций. С увеличением частоты циклов «сжатие–расслабление» гелей от 0,01 до 20,0 Гц модуль накопления в среднем возрастает с 20 до 38 кПа, а модуль потерь – с 2 до 10 кПа. То есть вклад вязкостного компонента в механический ответ геля на деформацию начинает возрастать. В целом примерно одинаковая динамика модулей при значительном увеличении частоты деформации свидетельствует о хорошей стабилизации связей в структуре полимерной сети р-НЭМА. Это подразумевает высокую степень износостойкости геля в выбранном диапазоне нагрузок.

Макроскопическое исследование костной и хрящевой тканей

Через 30 суток после операции в КС на суставных поверхностях дистальных эпиметафизов бедренных костей в областях, прилежащих к дефектам, были выявлены неровности и утолщения (рис. 4, а).

В ОС-1 и ОС-2 пространственное расположение имплантатов в течение всего эксперимента сохранялось. В ОС-1 имплантаты покрыты тонкими регенератами с небольшими зияющими участками, на дорсальной поверхности мыщелков – валиковидные утолщения (рис. 4, б). В ОС-2 обнаружены наибольшие изменения суставной поверхности – признаки регенераторной гипертрофии в виде валиковидных разрастаний по всей дорсальной поверхности дистального эпифиза. Регенераты над имплантатами тонкие с перфорациями (рис. 4, в).

Микроскопическое исследование регенератов

Суставные поверхности в периимплантационной области имели выраженные дегенеративные изменения в поверхностной и промежуточной зонах хряща (рис. 5), а также признаки реактивно-продуктивной репарации. В частности, у животных всех серий были отмечены утолщения на суставных поверхностях, сформированные костными трабекулами с признаками активного остеогенеза, структурированным гиалиновым хрящом с фибрилляцией матрикса и широкой надхрящницей.

Структура регенерата с суставной поверхности различалась у животных опытных и контрольной серий. В КС регенерат был сформирован широким пластом частично структурированного гиалиноподобного хряща с тонким слоем плотной неоформленной соединительной ткани по типу надхрящницы

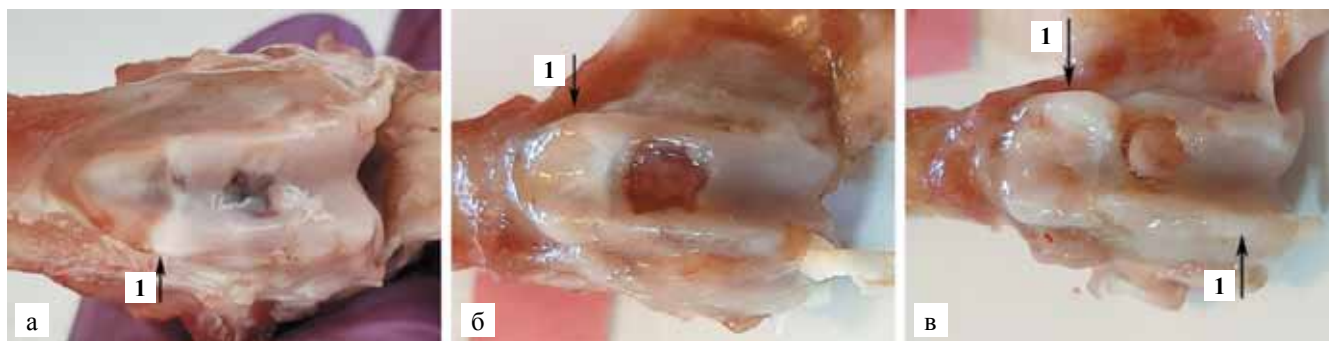


Рис. 4. Макропрепараты дистальных эпифизов бедренных костей кроликов, 30 суток после операции: а – дефект не заполнен имплантатом; б – дефект заполнен имплантатом р-НЭМА; в – дефект заполнен имплантатом р-НЭМА с адгезировавшими аллогенными хондроцитами. 1 – валиковидные утолщения гребней

Fig. 4. Macro specimens of distal femoral epiphyses of rabbits, 30 days after surgery: а – defect not filled with implant; б – defect filled with pHEMA implant; в – defect filled with pHEMA implant with adherent allogeneic chondrocytes. 1 – roller-shaped bone crest thickenings

цы (рис. 5, а). На уровне субхондрального отдела и глубже полость была заполнена новообразованной костной тканью, субхондральная пластинка не была восстановлена. Процессы репарации не были завершены.

В ОС-1 и ОС-2 регенераты со стороны суставной поверхности были образованы плотной неоформленной соединительной тканью с локусами рыхлой соединительной ткани и признаками активного ангиогенеза. Процесс регенерации хрящевой ткани происходил только по краям имплантационной полости, ее основным источником развития, вероятно, были клетки-предшественницы хондроцитов из субхондральной костной ткани. В ОС-1 регенерат сформирован плотной неоформленной соединительной тканью с высокой клеточностью и относительно рыхло расположенными волокнами (рис. 5, б), в ОС-2 он был представлен соединительной тканью с более плотно расположенными коллагеновыми волокнами, что указывает на ее большую зрелость (рис. 5, в). Площадь регенерата (в области соответствующей проекции хряща до формирования дефекта), в ОС-1 и ОС-2 была меньше, чем в КС, в 2,9 и 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно.

В ОС-1 и ОС-2 на всем протяжении контакта с имплантационным ложем имплантаты были окружены соединительно-тканевыми капсулами, включавшими в себя отдельные локусы хондро- и остеогенеза. В ОС-1 и ОС-2 капсулы были сформированы плотной неоформленной соединительной тканью (рис. 6, а, б). Толщина капсул ОС-1 и ОС-2 (193 ± 77 и 180 ± 84 мкм соответственно) и их площадь в опытных сериях значимо не различались. В периимплантационной области между новообразованными костными балками были обнаружены фрагменты

р-НЭМА, что указывает на частичное разрушение имплантатов *in vivo* (рис. 6, а).

Соотношения собственно соединительной (плотной и рыхлой), костной и хрящевой тканей в составе регенератов имели следующие соответствующие значения: р-НЭМА – 79, 20, 1%; р-НЭМА с хондроцитами – 82, 16, 2%; контроль – 9, 74, 17%. Хрящевая ткань в ОС-1 и ОС-2 была представлена небольшими бессосудистыми полями с одиночными и малочисленными изогенными группами хондроцитов (в ОС-2 была отмечена тенденция к их увеличению) с высокой плотностью клеток и незначительным объемом матрикса, что свидетельствовало о незрелости хряща и отличало опытные серии от контрольной.

В обеих опытных сериях волокна рыхлой соединительной ткани «врастали» в сообщающиеся с поверхностью открытые поры имплантата. Поровые пространства на всю глубину были заполнены преимущественно рыхлой соединительной тканью с новообразованными капиллярами и небольшими участками костной ткани (рис. 6, в, г). Поры боковых поверхностей имплантата, контактирующих с ложем полости, содержали очаги остеогенеза.

Микроскопическая оценка местной воспалительной реакции

В ходе полуколичественной оценки местного биологического воздействия имплантатов р-НЭМА было выявлено, что показатели воспалительной реакции в опытных сериях были несколько выше, чем в контроле (КС – $4,33 \pm 0,33$, ОС-1 – $4,7 \pm 0,33$, ОС-2 – $6,0 \pm 1,0$ балла), но различия не были статистически достоверны. Показатели воспалительной реакции были повышены преимущественно за счет увеличения ко-



Рис. 5. Регенерация суставной поверхности в области границы полости дефекта (дистальный эпифиз бедренной кости кроликов), 30 суток после операции: а – контрольная серия; б – опытная серия 1; в – опытная серия 2. 1 – суставной хрящ; 2 – граница полости; 3 – новообразованная ретикулофиброзная костная ткань; 4 – новообразованная хрящевая ткань; 5 – собственно соединительная ткань на поверхности имплантата; 6 – имплантат. Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия, $\times 100$

Fig. 5. Regeneration of the articular surface (distal femoral epiphysis in rabbits) in the border area of the defect cavity, 30 days after surgery: а – control group; б – experimental group 1; в – experimental group 2. 1 – articular cartilage; 2 – cavity boundary; 3 – newly formed reticulofibrous bone tissue; 4 – newly formed cartilage tissue; 5 – connective tissue proper on the implant surface; 6 – implant. H&E stain. Light microscopy, 100 $\times$ magnification

личества макрофагов в прилежащих тканях в обеих сериях и выявленных в периимплантационных тканях ОС-2 тучных клеток. Гигантских многоядерных клеток в прилежащих тканях обнаружено не было.

Таким образом, в условиях данного эксперимента с учетом совокупной оценки выбранных критериев материал р-НЭМА *in vivo* не вызывал выраженной воспалительной реакции в прилежащих тканях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе были исследованы репаративные процессы костной и хрящевой тканей при заполнении костно-хрящевого дефекта имплантатом на основе пористого гидрогеля р-НЭМА. Выбор

р-НЭМА опирался на данные литературы, согласно которым этот гель обладает хорошей биосовместимостью [10–13].

В результате эксперимента *in vivo* через 30 суток после внедрения имплантатов были выявлены единичные балочки ретикулофиброзной костной ткани, «прорастающие» в поверхностные поры имплантата. Это указывает на возможность остеоинтеграции материала в более отдаленные сроки наблюдения после операции. При использовании р-НЭМА с хондроцитами было установлено некоторое увеличение площади областей хондрогенеза по сравнению с имплантатами без клеток.

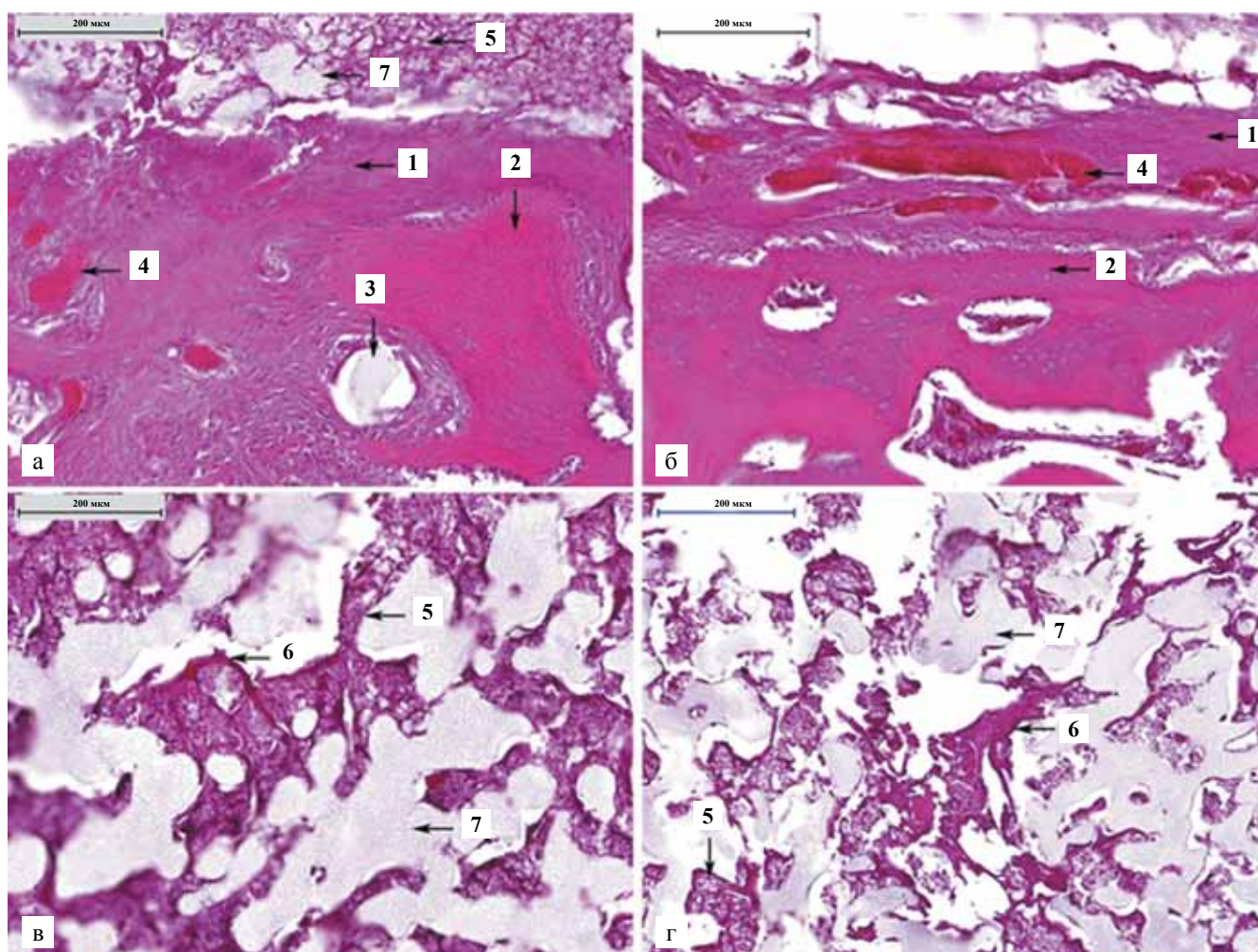


Рис. 6. Регенераты костно-хрящевых дефектов дистального эпифиза бедренной кости кроликов, 30 суток после имплантации: а, в – опытная серия 1; б, г – опытная серия 2; а, б – ложе имплантационной полости; в, г – имплантат. 1 – соединительно-тканная капсула в ложе имплантационной полости; 2 – костная ткань в толще капсулы; 3 – фрагменты р-НЭМА в толще новообразованной костной ткани; 4 – гиперемия сосудов; 5 – собственно соединительная ткань в порах имплантата; 6 – костная ткань в порах имплантата; 7 – имплантат р-НЭМА. Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия, $\times 200$

Fig. 6. Regenerates of osteochondral defects of the distal femoral epiphysis of rabbits, 30 days after implantation: а, в – experimental group 1; б, г – experimental group 2; а, б – implant cavity bed; в, г – implant. 1 – connective tissue capsule in the implant cavity bed; 2 – bone tissue inside the capsule; 3 – pHEMA fragments inside the newly-formed bone tissue; 4 – vascular hyperemia; 5 – connective tissue proper in the implant pores; 6 – bone tissue in the implant pores; 7 – pHEMA implant. H&E stain. Light microscopy, $200\times$ magnification

Вместе с тем вся совокупность полученных результатов указывает на плохую интеграцию костной и хрящевой тканей с полимерным матриксом р-НЭМА. По реакции тканей на внедренный имплантат используемую полимерную матрицу следует отнести к разряду биотолерантных материалов. Ответ организма характеризуется образованием соединительно-тканной капсулы, изолирующей полимерную матрицу от тканей, и внедрением в поры имплантата преимущественно соединительной ткани. Таким образом, имплантаты р-НЭМА при внедрении в костно-суставной дефект проявили минимальные кондуктивные свойства по отношению к костной и хрящевой тканям.

Полученный результат может быть связан с рядом физико-химических свойств используемой биоинженерной матрицы [22]. Известно, что архитектура порового пространства играет ключевую роль в системах доставки клеточных структур. Так, максимальный уровень миграции хондроцитов [23] и остеобластов [24] внутрь трехмерных матриц отмечается при наличии сообщающихся с поверхностью пор размером 250–325 мкм. Напротив, для фибробластов наиболее высокий уровень адгезии и миграции внутрь каркаса на основе геля наблюдался при размере пор менее 100–160 мкм [25].

В номенклатуре коллоидных систем р-НЭМА относится к разряду макропористых полимеров, то есть имеет размер пор более 1 мкм. В настоящем исследовании были использованы имплантаты р-НЭМА, которые, согласно результатам оптической микроскопии, имели поры неправильной формы, достигающие в размере 300×120 мкм. Следует отметить, что из-за наличия в геле жидкой фазы трудно судить, в какой степени исследуемые криосрезы имплантатов (см. рис. 2, б, в) отражают нативную структуру материала. Вместе с тем полученные факты позволяют говорить о высокой степени неоднородности распределения пор по размеру в образцах. Действительно, поры непосредственно у поверхности имплантата имели принципиально меньший размер, чем поры в глубине образца.

Можно высказать гипотезу, согласно которой образование плотного мелкопористого слоя р-НЭМА связано с особенностями синтеза полимера в полиэтиленовых формах непосредственно под размер имплантата (5 мм в диаметре). Однако предположение о влиянии стенок формы на полимеризацию материала в приграничном слое пока не имеет четкого физико-химического обоснования.

Таким образом, поверхностная структура гидрогелей благоприятствовала миграции внутрь р-НЭМА фибробластов, но не способствовала миграции клеток хрящевой или костной тканей. Следовательно, можно предположить, что прорастание имплантата преимущественно рыхлой волокнистой соедини-

тельной тканью по отношению к незначительным объемам костной и хрящевой тканей обусловлено главным образом недостаточным количеством крупных пор на поверхности используемых имплантатов р-НЭМА.

Необходимо добавить, что возможной причиной крайне медленного прорастания костной и хрящевой тканей в имплантат может быть недостаточная жесткость используемой платформы р-НЭМА. Согласно результатам механических испытаний материала, абсолютные значения модуля упругости гидрогелей оказались примерно на порядок ниже, чем показатели, обеспечивающие хорошую пролиферацию хондроцитов на р-НЭМА [26]. При этом установленные закономерности о динамике механических модулей с увеличением скорости деформации (см. рис. 3, а), а также характер зависимости «деформация–напряжение» (см. рис. 3, б) качественно совпали с результатами аналогичных испытаний межпозвоночных дисков собак [27].

Совокупность данных гистологического исследования через 30 суток после операции подразумевает, что уровень реакции тканей на имплантацию гелей, в том числе с адгезированными аллогенными хондроцитами, можно признать умеренным на фоне реакции, вызванной хирургической травмой. Установленные факты не противоречат данным других исследований, в которых отмечено отсутствие иммунного отторжения трансплантируемых аллогенных хондроцитов у кроликов, в том числе, вероятно, за счет их иммуносупрессивной активности [28].

В целом полученные в работе сведения хорошо согласуются с известными фактами о влиянии физико-химических свойств и поверхностной структуры р-НЭМА на биологическую активность клеток в экспериментах *in vitro*. Данное обстоятельство позволяет сформулировать пути оптимизации синтеза р-НЭМА для увеличения биосовместимости этих гидрогелей при использовании в качестве имплантатов костно-хрящевых дефектов *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа относится к ограниченному числу исследований *in vivo*, направленных на изучение возможной имплантации гидрогелей р-НЭМА для создания инженерных продуктов, имеющих близкие к нативной ткани физические свойства и структуру. Использованные в данной работе гидрогели не вызывали выраженных реакций отторжения при имплантации в эпиметафиз бедренной кости кроликов, но прорастали преимущественно волокнистой соединительной тканью при практически полном отсутствии в них костной и хрящевой тканей.

Совместимость гидрогеля с костной и хрящевой тканью может быть повышена путем создания крупнопористой структуры не только внутри, но, в пер-

вую очередь, у поверхности р-НЭМА. Представленные в работе результаты позволяют предположить, что уменьшение неоднородности распределения размеров пор в образце может быть достигнуто за счет синтеза р-НЭМА в объеме, значительно большем, чем это необходимо для изготовления имплантата. Это позволит минимизировать разницу в размере пор у поверхности и внутри полимера.

Кроме того, обращают на себя внимание и данные литературы, в которых рассматривается повышение биосовместимости имплантатов на основе гидрогелей за счет модификации структуры полимеров твердыми волокнами или частицами [29]. В частности, в ряде работ [16, 17, 30] мы показали, что включение в состав полиакриламидного геля магнитных наночастиц оксида железа приводит к значительному увеличению адгезии и пролиферации клеток на поверхности феррогелей в экспериментах *in vitro*. Таким образом, синтез образцов феррогелей р-НЭМА с оптимизированными размерами пор, а также оценка тканевой совместимости этих магнитных композитов являются направлением нашей дальнейшей работы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Минздрава РФ (№ 121032300335-1).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jiang S, Guo W, Tian G, Luo X., Peng L, Liu S et al. Clinical Application Status of Articular Cartilage Regeneration Techniques: Tissue-Engineered Cartilage Brings New Hope. *Stem Cells International*. 2020; ID 5690252, 16 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/5690252>.
2. Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bély M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics*. 1998; 21 (7): 751–756. PMID: 9672912.
3. Benthien JP, Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): a one-step procedure for retropatellar articular resurfacing. *Acta Orthop Belg*. 2010; 76 (2): 260–263. PMID: 20503954.
4. Davies RL, Kuiper NJ. Regenerative Medicine: A Review of the Evolution of Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) Therapy. *Bioengineering (Basel)*. 2019; 6 (1): 22. doi: 10.3390/bioengineering6010022.
5. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix associated autologous chondrocyte transplantation: a 5 year follow up. *Knee*. 2006; 13 (3): 194–202. doi: 10.1016/j.knee.2006.02.012.
6. Park YB, Ha CW, Rhim JH, Lee HJ. Stem Cell Therapy for Articular Cartilage Repair: Review of the Entity of Cell Populations Used and the Result of the Clinical Application of Each Entity. *The American journal of sports medicine*. 2018; 46 (10): 2540–2552. <https://doi.org/10.1177/0363546517729152>.
7. Герасимов СА, Тенилин НА, Корыткин АА, Зыкин АА. Хирургическое лечение ограниченных повреждений суставной поверхности: современное состояние вопроса. *Политравма*. 2016; 1: 63–69. Gerasimov SA, Tenilin NA, Korytkin AA, Zykin AA. Surgical treatment of localized injuries to articular surface: the current state of the issue. *Polytrauma*. 2016; 1: 63–69.
8. Dobreikina A, Shklyar T, Safronov A, Blyakhman F. Biomimetic gels with chemical and physical interpenetrating networks. *Polym Int*. 2018; 67: 1330–1334. doi 10.1002/pi.5608.
9. Tejo-Otero A, Fenollosa-Artés F, Achaerandio I, Rey-Vinolas S, Buj-Corral I, Mateos-Timoneda MÁ et al. Soft-Tissue-Mimicking Using Hydrogels for the Development of Phantoms. *Gels*. 2022; 8: 40. <https://doi.org/10.3390/gels8010040/>.
10. Mokry J, Karbanova J, Lukas J, Paleckova V, Dvorankova B. Biocompatibility of HEMA copolymers designed for treatment of CNS diseases with polymer-encapsulated cells. *Biotechnol Prog*. 2020; 16: 897–904.
11. Rotaru I, Olaru. Mechanical behaviour of p(HEMA) hydrogel for disc prosthesis on lumbar spine. *Optoelectronics and Advanced Materials*. 2014; 16 (7–8): 881–886.
12. Kubinová Š, Horák D, Hejcl A, Plichta Z, Kotek J, Proks V et al. SIKVAV-modified highly superporous PHEMA scaffolds with oriented pores for spinal cord injury repair. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015; 9: 1298–1309.
13. Cao J, Liu Z, Zhang L, Li J, Wang H, Li X. Advance of Electroconductive Hydrogels for Biomedical Applications in Orthopedics. *Advances in Materials Science & Engineering*. 2021; 1–13. doi: 10.1155/2021/6668209.
14. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliver Rev*. 2012; 64: 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>.
15. Kukolevska JS, Gerashchenko II, Borysenko MV, Pakhlov EM, Machovsky M, Yushchenko TI. Synthesis and Examination of Nanocomposites Based on Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for Medicinal Use. *Nanoscale Research Letters*. 2017; 12: 133. doi 10.1186/s11671-017-1881-7.
16. Blyakhman FA, Safronov AP, Makeyev OG, Melekhin VV, Shklyar TF, Zubarev AY et al. Effect of the polyacrylamide ferrogel elasticity on the cell adhesiveness to magnetic composite. *J Mechanics in Medicine and Biology*. 2018; 18 (6): 1850060 (13 pages) <https://doi.org/10.1142/S0219519418500604>.
17. Blyakhman FA, Makarova EB, Fadeyev FA, Lugovets DV, Safronov AP, Shabadrov PA et al. The Contribution of Magnetic Nanoparticles to Ferrogel Biophysical Properties. *Nanomaterials*. 2019; 9: 232. doi: 10.3390/nano9020232.
18. Karpushkin E, Dušková-Smrčková M, Šlouf M, Dusek K. Rheology and porosity control of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *Polymer* 2013; 54: 661–672. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2012.11.055>.
19. Ступина ТА, Петровская НВ, Степанов МА. Изучение регенерации хрящевой и костной ткани при

- моделировании щелевидного костно-хрящевого дефекта пателлярной поверхности мыщелков бедра в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 5-1: 68–71. Stupina TA, Petrovskaya NV, Stepanov MA. Study regeneration of cartilage and bone tissue in modeling slit-shaped osteochondral defects patellar femoral condyle surface in experiment. *International Journal of applied and fundamental research*. 2015; 5-1: 68–71. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=6764>.
20. ГОСТ Р ИСО 10993.6-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. GOST R ISO 10993.6-2011 Izdeliya meditsinskikh izdeliy. Chast' 6. Issledovaniya mestnogo deystviya posle implantatsii.
21. Fung YC, Cowin SC. Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues. *Journal of Biomechanical Engineering*. 1994; 61 (4): 1007. doi: 10.1115/1.2901550.
22. Chen L, Yan C, Zheng Z. Functional polymer surfaces for controlling cell behaviors. *Materials Today*. 2018; 21 (1): 38–59. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.07.002>.
23. Lien SM, Ko LY, Huang TJ. Effect of pore size on ECM secretion and cell growth in gelatin scaffold for articular cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*. 2009; 5 (2): 670–679. doi: 10.1016/j.actbio.2008.09.020.
24. Murphy CM, Haugh MG, O'Brien FJ. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2010; 31 (3): 461–466. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
25. Harley BA, Kim HD, Zaman MH, Yannas IV, Lauffenburger DA, Gibson LJ. Microarchitecture of three-dimensional scaffolds influences cell migration behavior via junction interactions. *Biophys J*. 2008; 95 (8): 4013–4024. doi: 10.1529/biophysj.107.122598.
26. Passos MF, Carvalho NMS, Rodrigues AA, Bavaresco VP, Jardim AL, Maciel MRW et al. PHEMA hydrogels obtained by infrared radiation for cartilage tissue engineering. *International journal of chemical engineering*. 2019; ID 4249581. <https://doi.org/10.1155/2019/4249581>.
27. Gloria A, Causa F, De Santis R, Netti PA, Ambrosio L. Dynamic-mechanical properties of a novel composite intervertebral disc prosthesis. *J Mater Sci: Mater Med*. 2007; 18: 2159–2165 doi 10.1007/s10856-007-3003-z.
28. Moskalewski S, Hyc A, Osiecka-Iwan A. Immune response by host after allogeneic chondrocyte transplant to the cartilage. *Microsc Res Tech*. 2002; 58 (1): 3–13. doi: 10.1002/jemt.10110.
29. Александров ВН, Соколова МО, Комаров АВ, Михайлова ЕВ, Кокорина АА, Кривенцов АВ. Клеточные технологии для регенерации хрящевой ткани. *Цитология*. 2020; 62 (3): 160–172. Aleksandrov VN, Sokolova MO, Komarov AV, Mikhailova EV, Kokorina AA, Kriventsov AV. Cell technologies in cartilage regeneration. *Tsitologiya*. 2020; 62 (3): 160–172. doi: 10.31857/S0041377120030025.
30. Kurlyandskaya GV, Blyakhman FA, Makarova EB, Buznikov NA, Safronov AP, Fadeyev FA et al. Functional magnetic ferrogels: From biosensors to regenerative medicine. *AIP Advances*. 2020; 10: 125128. <https://doi.org/10.1063/9.0000021>.

Статья поступила в редакцию 25.04.2022 г.

The article was submitted to the journal on 25.04.2022

КРИОГЕННО-СТРУКТУРИРОВАННЫЙ ГИДРОГЕЛЬ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА КАК РЕЗОРБИРУЕМАЯ МАКРОПОРИСТАЯ МАТРИЦА ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.М. Григорьев¹, Ю.Б. Басок¹, А.Д. Кириллова¹, В.А. Сургученко¹, Н.П. Шмерко¹,
В.К. Кулакова², Р.В. Иванов², В.И. Лозинский², А.М. Суббот³, В.И. Севастьянов¹

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

² ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова»

Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Российская Федерация

Цель: исследование биологических свойств матрицы из криогенно-структурированного гидрогеля в форме макропористой желатиновой губки, а также возможности создания на ее основе клеточно-инженерных конструкций. **Материалы и методы.** Основными компонентами криогенно-структурированного гидрогеля были желатин (тип А), полученный из коллагена свиной кожи, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид, (ЭДК) и мочевины (все – Sigma-Aldrich, США). Морфологию поверхности исследовали с использованием сканирующей электронной микроскопии. Степень набухания в воде образцов определяли гравиметрическим методом. Цитотоксичность исследовали на фибробластах мыши линии NIH 3T3 и мезенхимальных стромальных клетках жировой ткани человека (МСК ЖТч) с использованием IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, США). Метаболическую активность МСК ЖТч оценивали с помощью реагентов PrestoBlue™ (Invitrogen™, США). Для создания клеточно-инженерных конструкций (КИК) использовали МСК ЖТч, клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 или эндотелиальные клетки пупочной вены человека линии EA.hy926. Содержание альбумина в культуральной среде определяли методом иммуноферментного анализа. Скорость метаболизма аммиака оценивали после 90 минут инкубации с 1 mM хлоридом аммония (Sigma-Aldrich, США), разведенным в культуральной среде на 15-е сутки эксперимента. **Результаты.** Получение матрицы из криогенно-структурированного гидрогеля в форме макропористой желатиновой губки включало замораживание водного раствора смеси желатина и мочевины, удаление поликристаллов замерзшего растворителя лиофилизацией, экстракцию мочевины этанолом и обработку криоструктурата этанольным раствором ЭДК. Сканирующая электронная микроскопия позволила выделить три типа пор на поверхности носителя: крупные (109 ± 17 мкм), средние (39 ± 10 мкм) и малые (16 ± 6 мкм). Степень набухания в воде образцов матрицы составила $3,8 \pm 0,2$ г H₂O на 1 г сухого полимера. Установлена способность макропористой желатиновой губки в составе КИК поддерживать адгезию и пролиферацию МСК ЖТч, эндотелиальных клеток пупочной вены человека линии EA.hy926 и HepG2 в течение 28, 15 и 9 суток соответственно. Доказано наличие секреции альбумина и метаболизма аммиака при культивировании клеток HepG2 на желатиновой губке. **Заключение.** На примере клеточно-инженерной конструкции печени показана перспективность использования матрицы из макропористого криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина для создания продуктов тканевой инженерии.

Ключевые слова: криогенно-структурированный гидрогель, желатин, макропористая губка, тканевая инженерия, печень.

Для корреспонденции: Григорьев Алексей Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 193-86-62. E-mail: bear-38@yandex.ru

Corresponding author: Alexey Grigoryev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 193-86-62. E-mail: bear-38@yandex.ru

CRYOGENICALLY STRUCTURED GELATIN-BASED HYDROGEL AS A RESORBABLE MACROPOROUS MATRIX FOR BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

A.M. Grigoriev¹, Yu.B. Basok¹, A.D. Kirillova¹, V.A. Surguchenko¹, N.P. Shmerko¹, V.K. Kulakova², R.V. Ivanov², V.I. Lozinsky², A.M. Subbot³, V.I. Sevastianov¹

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

² Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Objective: to investigate the biological properties of a matrix made of cryogenically structured hydrogel in the form of a macroporous gelatin sponge, as well as the possibility of creating cell-engineered constructs (CECs) on its basis. **Materials and methods.** The main components of the cryogenically structured hydrogel were gelatin (type A) obtained from porcine skin collagen, N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, (EDC) and urea (all from Sigma-Aldrich, USA). Surface morphology was examined using scanning electron microscopy (SEM). The degree of swelling in water of the samples was determined by gravimetric method. Cytotoxicity was studied on NIH3T3, a fibroblast cell line isolated from a mouse, and on human adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells (hAMSCs) using IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, USA). The metabolic activity of hAMSCs was assessed using PrestoBlue™ reagents (Invitrogen™, USA). To create CECs, we used hAMSCs, human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 or human umbilical vein endothelial cell lines EA.hy926. Albumin content in the culture medium was determined by enzyme immunoassay. Ammonia metabolism rate was assessed after 90 minutes of incubation with 1 mM ammonium chloride (Sigma-Aldrich, USA) diluted in a culture medium on day 15 of the experiment. **Results.** Obtaining a cryogenically structured hydrogel scaffold in the form of macroporous gelatin sponge included freezing an aqueous solution of a gelatin+urea mixture, removal of polycrystals of frozen solvent by lyophilization, extraction of urea with ethanol and treatment of the cryostructure with an ethanol solution of EDC. Scanning electron microscopy identified three types of pores on the carrier surface: large ($109 \pm 17 \mu\text{m}$), medium ($39 \pm 10 \mu\text{m}$), and small ($16 \pm 6 \mu\text{m}$). The degree of swelling in water of the matrix samples was $3.8 \pm 0.2 \text{ g H}_2\text{O per 1 g of dry polymer}$. The macroporous gelatin sponge as a part of CEC was found to have the ability to support adhesion and proliferation of hAMSCs, EA.hy926 and HepG2 for 28, 15 and 9 days, respectively. Albumin secretion and ammonia metabolism when HepG2 cells were cultured on the gelatin sponge were detected. **Conclusion.** The use of a matrix made from macroporous cryogenically structured gelatin-based hydrogel for tissue engineering products is shown to be promising using a cell-engineered liver construct as a case.

Keywords: cryogenically structured hydrogel, gelatin, macroporous sponge, tissue engineering, liver.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно прогнозам на ближайшие годы, острый дефицит донорских органов будет только расти, что стимулирует поиск альтернативных способов компенсации или замены функций поврежденных жизненно важных органов. Для этих целей наряду с использованием медикаментозных методов и искусственных органов перспективными представляются технологии, основанные на имплантации клеточно-инженерных конструкций (КИК), включающих матрицы-носители, нагруженные стволовыми и/или специализированными клетками [1].

В независимых исследованиях ряда научных групп показано, что создание КИК на основе резорбируемых матриц из биологических полимеров позволяет обеспечить близкое к природному внеклеточному матриксу микроокружение для обеспечения процессов адгезии, пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеток [2, 3]. Желатин, являющийся продуктом денатурации коллагена,

из которого наиболее часто формируют матрицы в виде губок, сеток и гидрогелей [4, 5], не только менее иммуногенен, но и подобно коллагену содержит аминокислотную последовательность Arg-Gly-Asp (RGD), обуславливающую его адгезивные свойства [6, 7]. Носители лекарственных веществ и клеток на основе желатина или в комбинации с другими природными или синтетическими полимерами достаточно широко применяются в различной форме, включая капсулы и микрокапсулы, микро- и наночастицы, микро- и нановолокна, гидрогели [8–10].

При создании КИК предпочтительными формами матриц являются макропористые системы, включая твердотельные полимерные каркасы и губки [11]. Открытая сеть взаимосвязанных макропор (от 100 до 350 мкм) обеспечивает беспрепятственное проникновение клеток и транспорт кислорода, продуктов жизнедеятельности и питательных веществ [12].

При этом функциональные свойства таких матриц в составе КИК зависят не только от пористости, размера и степени взаимосвязанности пор [13], но и от вида посеянных на них клеток. Так, например, для хондроцитов [14] и остеобластов [15] наилучшие результаты по адгезии и миграции для внутренней поверхности гидрогелевого матрикса достигнуты при наличии открытых пор размером 250–325 мкм, а для фибробластов – при размере открытых пор не более 100–160 мкм [16, 17].

Одним из технологических подходов к формированию 3D-носителей в виде губок является криогенное структурирование полимерных систем [18–21]. Когда в замороженном образце происходит формирование ковалентных или нековалентных узлов трехмерной сетки, сам такой процесс называют криотропным гелеобразованием, а получающиеся полимерные объекты – *криогелями*, если же гелеобразование отсутствует, то конечными продуктами (обычно после удаления замороженного растворителя) являются полимерные объекты, называемые *криоструктурами* [22]. Макропористость и криогелей, и криоструктур является их характерной морфологической особенностью; она формируется поликристаллами замороженного растворителя, выполняющими функцию порога [23].

Целью данной работы было исследование биологических свойств матрицы из криогенно-структурированного гидрогеля в форме макропористой желатиновой губки, а также возможности создания на ее основе клеточно-инженерных конструкций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина

Для получения макропористых желатиновых губок [24] были использованы без дополнительной очистки желатин (тип А), полученный из коллагена свиной кожи, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (ЭДК) (все – Sigma-Aldrich Inc., США), мочевины (о. с. ч.) и 96% этанол (Реахим, РФ).

Сухой желатин диспергировали в рассчитанном объеме деионизированной воды и затем растворяли с перемешиванием при 60 °С. В приготовленном 6% растворе полимера растворяли мочевины для получения ее концентрации 1 моль/л. Далее этот раствор разливали по 2 мл в пластиковые чашки Петри (диаметр 40 мм), которые помещали на строго горизонтальную металлическую плиту в камере жидкостного криостата F-32 (Julabo, Германия) с заранее установленной отрицательной температурой, равной –20 °С. Образцы замораживали и выдерживали в течение 18 ч, а затем высушивали лиофильно с помощью сублимационной установки ALPHA 1-2 LD plus (Martin Christ, Германия). Сухие диски промывали этанолом

для растворения и удаления мочевины до ее отсутствия в промывной жидкости, а затем переносили в 0,05 М этанольный раствор ЭДК, где инкубировали с периодическим перемешиванием в течение 48 ч, и далее промывали диски 3 раза по 30 мин чистым этанолом, под слоем которого хранили полученные образцы при 4 °С.

Физико-химические свойства и микроструктура криогенно-структурированного желатинового носителя

Степень набухания в воде образцов макропористых желатиновых матриц определяли гравиметрическим методом. Для этого из набухшего в воде губчатого образца под нагрузкой 145 г на стеклянном фильтре под вакуумом (водоструйный насос) в течение 5 мин удаляли свободную жидкость. Полученный образец взвешивали и далее сушили (воздушный термостат SNOL 24/200, AB Utenos Elektrotechnika, Литва) при 105 °С до постоянного веса.

Величину степени набухания (S – swelling), являющуюся показателем плотности сшивки 3D-полимерной сетки материала, вычисляли по формуле:

$$S = \frac{m_{\text{вл}} - m_{\text{сух}}}{m_{\text{сух}}} (\text{г H}_2\text{O} / \text{г полимера}),$$

где $m_{\text{вл}}$ – масса влажного образца, $m_{\text{сух}}$ – масса высушенного образца.

Морфологию поверхности и ближайшего подповерхностного слоя образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием лантаноидного контрастирования. Протокол обработки включал первичную промывку, выдержку 45 мин в контрастирующем растворе BioREE-A (ООО «Глаукон», Россия) и финальную промывку дистиллированной водой. После этого с поверхности образца удаляли избыток влаги воздушной кистью и размещали его на предметном столике микроскопа EVO LS10 (Zeiss, Германия). Наблюдения проводились в режиме низкого вакуума (EP, 70 Па), при ускоряющем напряжении 20–25 кВ. Изображения захватывались с помощью детектора обратно-рассеянных электронов (режим BSE). Размер пор криоструктурированного носителя определяли путем измерения 90 случайно выбранных пор на изображениях СЭМ с использованием программного обеспечения Image J (National Institutes of Health, USA).

Культуры клеток

Культуры фибробластов мышцы линии NIH 3T3 (ATCC®CRL-1658™) и эндотелиальных клеток пупочной вены человека линии EA.hy926 (The human umbilical vein cell line EA.hy926, ATCC®CRL-2922™)

из коллекции ATCC (American Type Culture Collection) перед использованием хранили в жидком азоте при температуре -196°C . После разморозки фибробласты NIH 3T3 и ЭК EA.hy926 высевали в стандартные культуральные флаконы площадью 25 см^2 (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) и культивировали в соответствующей полной ростовой среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% телячьей сыворотки (ТС, Biosera, Германия) или эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), соответственно антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco® by Life Technologies™, СК) и 2 мМ аланил-глутамина (ПанЭко, Россия) в CO_2 инкубаторе при стандартных условиях: 37°C , во влажной атмосфере, содержащей $(5 \pm 1)\% \text{ CO}_2$.

Культура мезенхимальных стромальных клеток, изолированных из жировой ткани человека (МСК ЖТч), была получена в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по ранее разработанной методике [25]. Культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы линии HepG2 была взята из коллекции клеточных культур ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Перед использованием МСК ЖТч и HepG2 хранили в жидком азоте при температуре -196°C . После разморозки МСК ЖТч и HepG2 высевали в стандартные культуральные флаконы площадью 25 см^2 (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) и культивировали в полной ростовой среде DMEM/F12 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 10 мкг/мл основного фактора роста фибробластов человека (FGF-2, Reprtech, AF-100-18B, США), антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco® by Life Technologies™, СК), 1 мМ HEPES (Gibco® by Life Technologies™, СК) и 2 мМ аланил-глутамина (ПанЭко, Россия) в CO_2 -инкубаторе при стандартных условиях: 37°C , во влажной атмосфере, содержащей $5 \pm 1\% \text{ CO}_2$. В экспериментах использовали МСК ЖТч V–VI пассажей.

Перед экспериментом клетки удаляли с поверхности культурального пластика с помощью диссоциирующего реагента TrypLE™ Express Enzyme (Gibco® by Life Technologies™, СК) и готовили суспензию с необходимой концентрацией клеток.

Исходное количество клеток в суспензии определяли на автоматическом счетчике клеток (TC20™ Automated Cell Counter, BIORAD, Сингапур) с одновременным анализом жизнеспособности по исключению красителя трипанового синего (BIORAD, # 145-0013, Сингапур).

Оценка цитотоксичности носителя

Для определения цитотоксичности образцов желатиновых губок фибробласты мыши линии NIH 3T3

высевали в культуральные плоскодонные 6-луночные планшеты (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) в концентрации 5×10^5 клеток на лунку и инкубировали в течение 24 ч при 37°C во влажной атмосфере, содержащей $5 \pm 1\% \text{ CO}_2$, до образования $80 \pm 10\%$ монослоя, после чего на поверхность клеточного монослоя помещали исследуемые образцы желатиновых губок в виде дисков диаметром 6 мм и толщиной 2 мм, которые предварительно подвергали тщательной отмывке от остатков этанола двумя порциями стерильной дистиллированной воды и оставляли на сутки в полной ростовой среде при 37°C . Отрицательным контрольным образцом служила полная ростовая среда, положительным контрольным образцом – стандарт цинка одноэлементный водный 10 мг/мл (Sigma-Aldrich, США).

Для более детальной оценки динамики роста использовали дополнительные планшеты, в которых клетки с момента внесения инкубировали в присутствии образцов губки с использованием системы IncuCyte ZOOM (EssenBioscience, США), позволяющей оценивать плотность монослоя в автоматическом режиме каждые 2 ч на протяжении всего эксперимента с одновременным построением кривых роста. Длительность эксперимента составила 90 ч.

Оценка поддержки адгезии и пролиферации клеток

Для сравнительного исследования влияния гидрогелевых матриц на параметры роста МСК ЖТч использовали образцы желатиновых губок (цилиндры диаметром 6 мм и толщиной 2 мм) и биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ, АО «БИОМИР сервис», Россия) (0,2 мл) со следующими характеристиками: средний размер микрочастиц – $145,79 \pm 0,09$ мкм; модуль упругости – 1170 ± 12 Па; модуль вязкости – $62,9 \pm 7,9$ Па; время резорбции – до 9 месяцев. Ранее была показана эффективность использования БМКГ в качестве матрицы для создания различных медико-биологических продуктов [1, 26].

Для оценки способности исследуемых образцов поддерживать адгезию и пролиферацию культур МСК ЖТч на поверхность образца, предварительно насыщенного полной ростовой средой в течение 24 ч при 37°C , капельно наносили по 1 мл клеточной суспензии с концентрацией 1×10^5 кл/мл. Образцы помещали в 50-мл центрифужные пробирки и оставляли в CO_2 -инкубаторе на 1 ч для прикрепления клеток, после чего уровень полной ростовой среды в пробирках доводили до 5 мл и продолжали культивирование при стандартных условиях. Для сохранения газообмена крышки пробирок закрывали неплотно. На 1, 3, 6, 9 и 14-е сутки культивирования отбирали по три порции полной ростовой среды для проведе-

ния теста на метаболическую активность с реагентом PrestoBlue™ HS Cell Viability Reagent (Invitrogen™ by Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу, рекомендуемому производителем. Спектрофотометрический анализ выполняли с использованием ридера для микропланшетов Spark 10M (Tecan, Австрия) с программным обеспечением Spark Control™ Magellan V1.2.20 на длинах волн 570 и 600 нм. Данные измерения оптического поглощения использовали для расчета коэффициента метаболической активности (K) по формуле:

$$K = \frac{117,216 \times \text{Abs}_{570} - 80,586 \times \text{Abs}_{600}}{155,677 \times \text{Abs}_{600} - 14,652 \times \text{Abs}_{570}} \times 100\%,$$

где Abs_{570} – оптическое поглощение при длине волны 570 нм; Abs_{600} – оптическое поглощение при длине волны 600 нм.

Количество клеток, соответствующее значению полученного коэффициента K, определяли по калибровочному графику, который строили по значениям коэффициентов метаболической активности, соответствующих известным количествам клеток.

Клеточно-инженерные конструкции на основе криогенно-структурированной желатиновой матрицы и разных типов клеток

Для создания клеточно-инженерных конструкций (КИК) на основе макропористых желатиновых губок и МСК ЖТч, клеток линии HerG2 либо эндотелиальных клеток пупочной вены человека линии EA.hy926 готовили суспензии соответствующих культур с концентрацией 1×10^6 кл/мл. Образцы губки в виде дисков площадью 1 см^2 и толщиной 2 мм погружали в суспензию и обрабатывали в течение 1 ч с применением лабораторного шейкера в орбитальном режиме перемешивания при частоте вращения 40 об/мин для улучшения проникновения клеток вглубь губчатой структуры образца. Полученные КИК культивировали в стандартных условиях в течение 9, 15 и 28 суток в случае использования HerG2, эндотелиальных клеток пупочной вены человека линии EA.hy926 и МСК ЖТч соответственно.

Характер распределения клеток по объему образца, жизнеспособность, морфологию и пролиферативную активность оценивали методами прижизненной микроскопии с флуоресцентными красителями комплекса Live/Dead® Viability/Cytotoxicity Kit (Molecular Probes® by Life Technologies™, США) согласно протоколу, рекомендуемому производителем.

Функциональные свойства клеток гепатоцеллюлярной карциномы HerG2 при их культивировании на макропористой желатиновой губке

Клетки линии HerG2 наносили в количестве 5×10^5 на фрагмент желатиновой губки размером $10 \times 10 \times 2$ мм. Полученные КИК культивировали в полной ростовой среде в стандартных условиях в течение 15 суток. На 15-е сутки определяли содержание альбумина в культуральной среде методом иммуноферментного анализа с использованием Human Albumin ELISA Kit (Invitrogen™ by Thermo Fisher Scientific, США). В качестве контроля использовали культуральную среду от клеток, которые в таком же количестве культивировали на пластике.

Скорость метаболизма аммиака определяли после 90 минут инкубации с 1 mM хлоридом аммония (Sigma-Aldrich, США), разведенным в культуральной среде на 15-е сутки эксперимента. Количество мочевины в среде оценивали на биохимическом анализаторе KonelabPrime 60i (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (стандартный программный пакет Microsoft Excel 2007). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1, а, показан внешний вид образца криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина в виде макропористой губки. Сканирующая электронная микроскопия позволила выделить три типа пор на поверхности носителя: крупные (109 ± 17 мкм), средние (39 ± 10 мкм) и малые (16 ± 6 мкм) (рис. 2, б).

Заметим, что крупные поры способны обеспечить миграцию клеток в толщу губки, тогда как значение пор среднего и малого размера заключается в поддержке эффективного массопереноса питательных веществ и газов.

Цитотоксичность криогенно-структурированной желатиновой матрицы

Оценка цитотоксичности полученных в работе желатиновых губок методом прямого контакта показала отсутствие какого-либо негативного действия на развитие клеток NIH 3T3. Как в первые часы, так и через 72 ч контакта клеток и носителя не наблюдали изменений морфологии клеток либо снижения их пролиферации.

Полученные данные подтверждают кривые роста клеток при культивировании на культуральном пластике в присутствии желатиновой губки, демонс-

трирующие увеличение конфлюэнтности монослоя клеток во всех вариантах эксперимента с динамикой, характерной для данной клеточной культуры (рис. 2). Отметим, что для корректного сопоставления данных двух представленных на рис. 2 кривых необходимо введение поправочного коэффициента для опытного варианта 1,12, учитывающего площадь лунки ($9,6 \text{ см}^2$), занятую образцом (1 см^2) и исключаемую при автоматическом анализе изображений. С учетом поправки значимых различий в конфлюэнтности клеточного монослоя на плато в эксперименте выявлено не было (без образца конфлюэнтность монослоя составила $94 \pm 5\%$, а с образцом $85 \pm 6\%$).

Подтвержденная на клетках линии фибробластов мыши NIH 3T3 способность криогенно-структурированной желатиновой губки поддерживать клеточную адгезию и пролиферацию позволила перейти к созданию КИК – культивированию клеток человека (МСК ЖТч, ЭК EA.hy926 и Нер G2) на криогенно-структурированной желатиновой губке.

Метаболическая активность МСК ЖТч при культивировании

МСК выполняют различные биологические функции, что определяет их востребованность в тканевой инженерии. Во-первых, МСК обладают способностью дифференцироваться в различных направлениях,

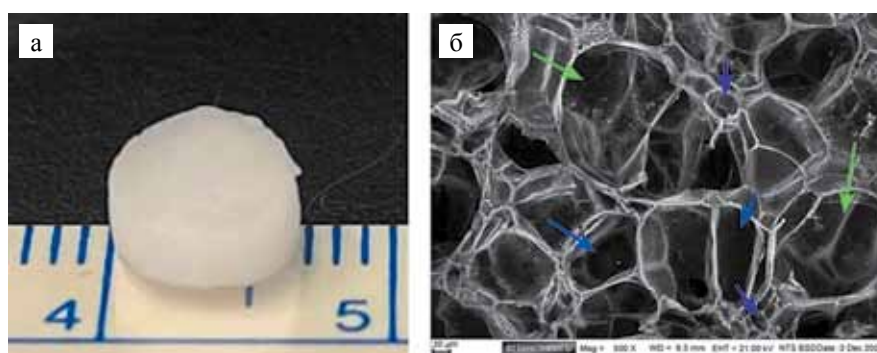


Рис. 1. Морфология макропористой губки на основе желатина: а – вид носителя; б – микрофотография структуры поверхности. СЭМ с использованием лантоноидного контрастирования BioREE. Размер масштабной линейки 20 мкм. Зеленые стрелки – крупные поры, синие стрелки – поры среднего размера, фиолетовые стрелки – мелкие поры

Fig. 1. Gelatin-based macroporous sponge morphology: а – view of the carrier; б – microphotograph of the surface structure. SEM using BioREE lanthanoid contrasting. Scale bar 20 μm . Green arrows, large pores; blue arrows, medium-sized pores; purple arrows, small pores

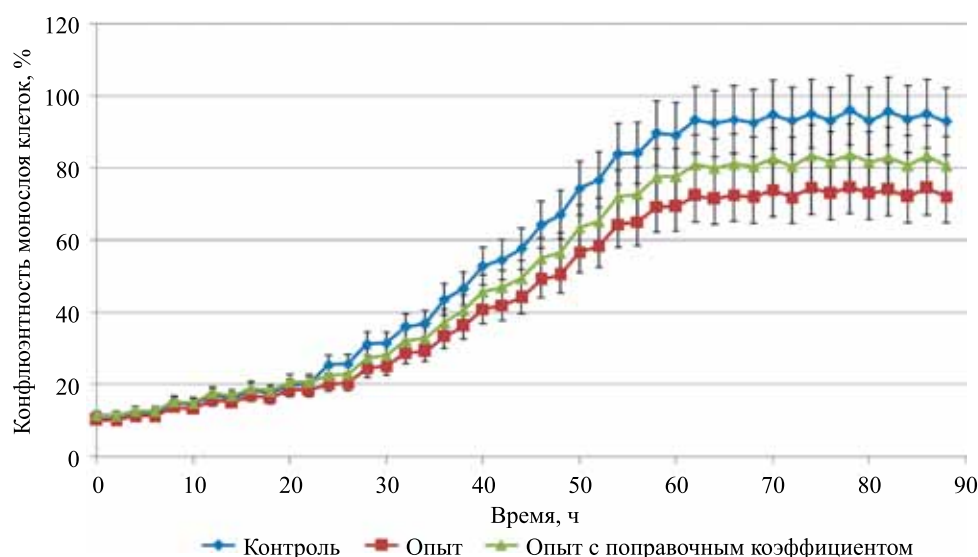


Рис. 2. Кривая роста клеток линии NIH 3T3 на культуральном пластике в присутствии криогенно-структурированной желатиновой губки (опыт) и без криогенно-структурированной желатиновой губки (контроль)

Fig. 2. Growth curve for NIH3T3 on culture plate in the presence of cryogenically structured gelatin sponge (experiment) and without cryogenically structured gelatin sponge (control)

включая хондрогенное, остеогенное, адипогенное, миогенное и нейрогенное [27]. Во-вторых, секретом МСК оказывает положительное влияние на терапию различных заболеваний [28].

Количество МСК ЖТч для исследования метаболической активности при культивировании на криогенно-структурированной желатиновой губке и БМКГ составляло 100 000 клеток/мл. По кривым роста видно, что адгезия клеток на поверхности составляет лишь 20–25% от внесенного количества (рис. 3). В случае желатиновой матрицы наблюдали лаг-фазу, необходимую для адаптации и распластывания клеток, после которой через 3 дня начинается активная пролиферация и к 6-м суткам эксперимента количество пролиферирующих клеток увеличивается в 4–5 раз, до 100 000 клеток. Далее, после небольшого плато, до 9-х суток идет дальнейший логарифмический рост клеточной популяции вплоть до конца эксперимента – 14 суток. Отсутствие роста пролиферативной активности в период 6–9-е сутки на криогенно-структурированной желатиновой матрице и продолжение логарифмического роста популяции после, видимо, связано с заселением клетками наиболее доступной поверхности макропор и миграцией клеток в объем образца. При культивировании с БМКГ адаптация клеток происходит значительно быстрее, о чем свидетельствует отсутствие выраженной лаг-фазы. Интенсивная пролиферация наблюдается практически с начала эксперимента, и уже к 3-м суткам число клеток вдвое превышает этот

показатель для желатиновой губки. Также наблюдали более быстрый и активный рост клеток с выходом на плато к 9-м суткам. При этом максимальные значения количества клеток на образец достигали около 280 000 для БМКГ на 9-е сутки и около 220 000 клеток для криогенно-структурированного желатинового гидрогеля на 14-е сутки эксперимента. Снижение количества клеток к 14-м суткам культивирования с БМКГ по сравнению с 9-ми сутками свидетельствует о наступлении фазы гибели клеток, связанной, вероятно, с отсутствием свободной поверхности носителя для заселения клетками. В целом МСК ЖТч при культивировании на исследуемых гидрогелях демонстрировали динамику роста, характерную для данного вида клеток на культуральном пластике [29].

Таким образом, более интенсивная пролиферативная активность МСК ЖТч наблюдается при их культивировании на БМКГ, в то время как в присутствии желатиновой матрицы прирост клеточной массы идет медленнее. Однако на 14-е сутки количество МСК ЖТч, обладающих метаболической активностью, в случае желатиновой губки выше, чем для БМКГ.

Культивирование клеток разных типов на криогенно-структурированной желатиновой губке

Показано, что мезенхимальные, эпителиальные и эндотелиальные клетки при внесении в количестве 500 000 на 1 см² проявляют высокий уровень адгезии

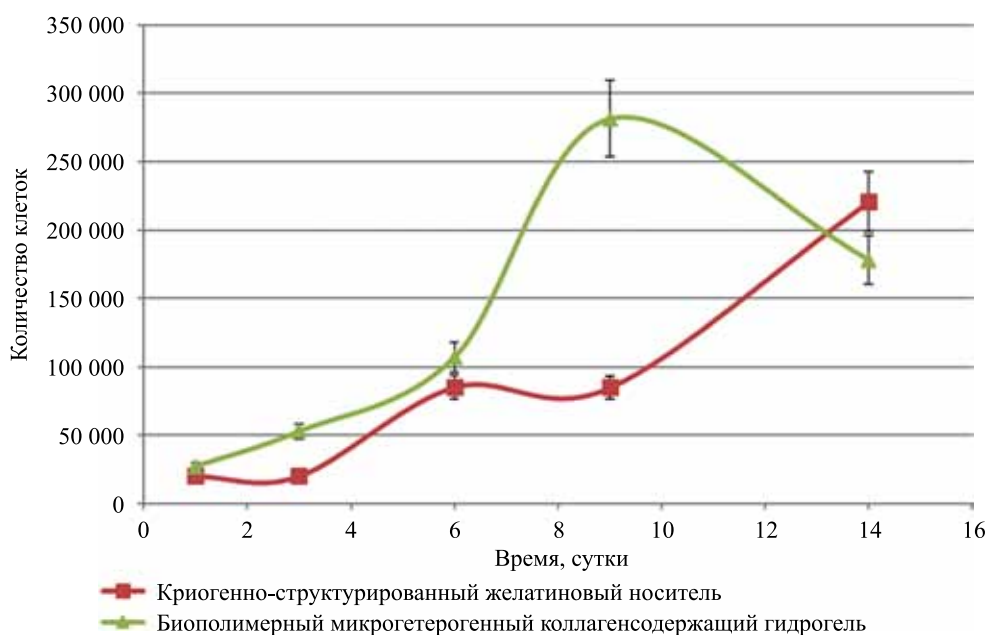


Рис. 3. Кривые роста МСК ЖТч на криогенно-структурированной желатиновой губке и биополимерном коллагенсодержащем гидрогеле

Fig. 3. Growth curves for hAMSCs in a cryogenically structured gelatin sponge and a collagen-containing biopolymer-based hydrogel

к поверхности матрицы, активно пролиферируют и заселяют поверхность носителя. Использование «стекинга», т. е. смещения точки фокуса объектива микроскопа вглубь образца на глубину около 100 мкм с последующей программной обработкой изображения показало, что клетки распространяются и во внутренний объем губки.

В случае культивирования МСК ЖТч на желатиновой губке наблюдали наиболее длительный рост клеток (рис. 4), а к 28-м суткам – формирование плотных 3D-структур с высокой плотностью клеток в объеме матрицы.

Как видно на рис. 4, б, ethidium homodimer-1, кроме мертвых клеток, окрашивает матрицу в красный цвет, позволяя визуализировать стенки пор.

Клетки гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, которые используют, как правило, в качестве *in vitro* модели гепатоцитов, также активно пролиферировали на матрице (рис. 5).

На 3-и сутки эксперимента наблюдали активную пролиферацию и распространение клеток по площади носителя. На 7-е сутки в образцах происходило формирование клеточных скоплений, а к 9-м суткам поверхность макропор желатиновой губки практически полностью была заселена клетками (см. рис. 5).

Одним из условий создания тканевых эквивалентов является васкуляризация матриц [30]. Для создания моделей капиллярной системы в тканеинженерных конструкциях *in vitro* широко используют иммортализованные клеточные линии, в том чис-

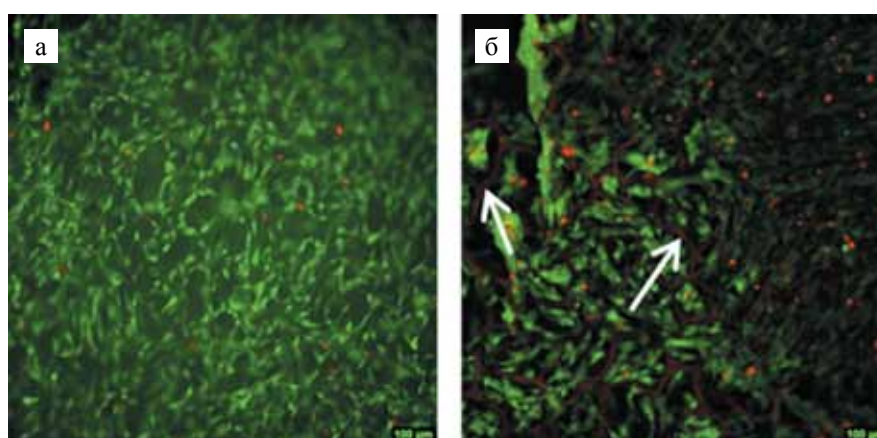


Рис. 4. Рост МСК ЖТч на криогенно-структурированной желатиновой губке: а – 9 суток культивирования; б – 28 суток. Окрашивание Live/Dead™, зеленым цветом окрашены живые клетки, красным цветом – мертвые клетки. Стрелками показаны стенки пор губки. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 4. Growth of hAMSCs in a cryogenically structured gelatin sponge: а – 9 days in culture; б – 28 days. Live/Dead™ staining, live cells are stained green, dead cells are stained red. Arrows show the walls of the sponge pores. Scale bar 100 μm

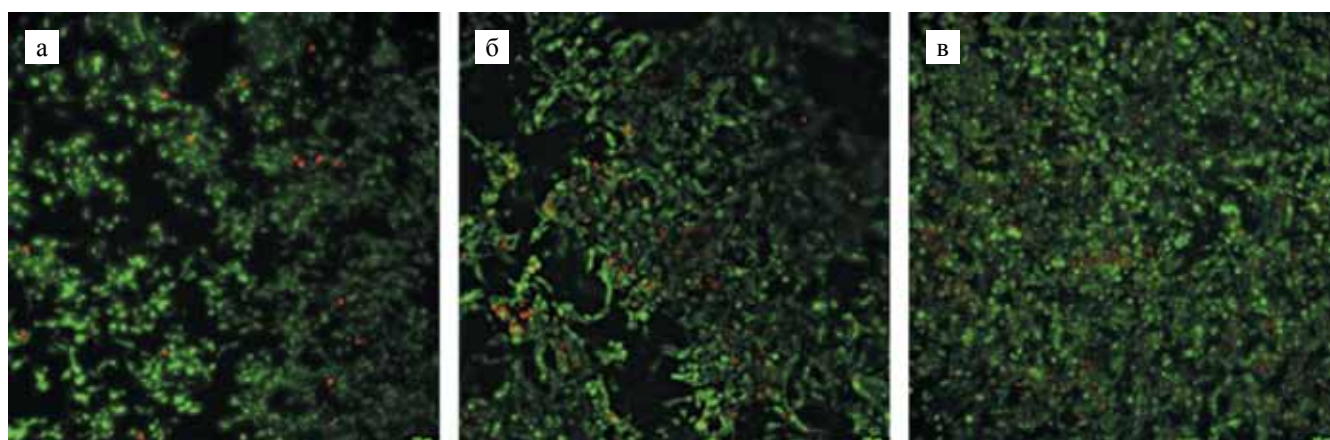


Рис. 5. Рост HepG2 на криогенно-структурированной желатиновой губке: а – 3 суток культивирования; б – 7 суток; в – 9 суток. Окрашивание Live/Dead™, зеленым цветом окрашены живые клетки, красным цветом – мертвые клетки. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 5. Growth of HepG2 in a cryogenically structured gelatin sponge: а – 3 days in culture; б – 7 days; в – 9 days. Live/Dead™ staining, live cells are stained green, dead cells are stained red. Scale bar 100 μm

ле линию EA.hy926, демонстрирующую сходство с первичными эндотелиальными клетками [31]. При культивировании EA.hy926 на макропористой желатиновой матрице происходило быстрое и равномерное заселение ее клетками (рис. 6).

К 15-м суткам культивирования на поверхности формировались плотные клеточные структуры с прорастанием клеток в объем губки. При этом доля живых клеток преобладала над мертвыми.

Оценка функциональных свойств клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 при культивировании на криогенно-структурированном желатиновом носителе

Наличие функциональных свойств созданной КИК анализировали по синтезу альбумина и про-

дукции мочевины. В таблице представлены результаты оценки синтеза альбумина клетками HepG2 в суспензии и в составе КИК.

Полученные данные свидетельствуют о способности HepG2, посеянных на желатиновой губке, поддерживать свою секреторную функцию и метаболизм аммиака на 15-е сутки культивирования на более высоком уровне, чем в виде суспензии клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены исследования биологических свойств криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина в виде резорбируемой макропористой губки.

Отсутствие цитотоксичности и наличие функциональных свойств образцов *in vitro* были доказаны на культурах фибробластов мыши NIH 3T3, МСК ЖТч, эндотелиальных клеток пупочной вены человека ли-

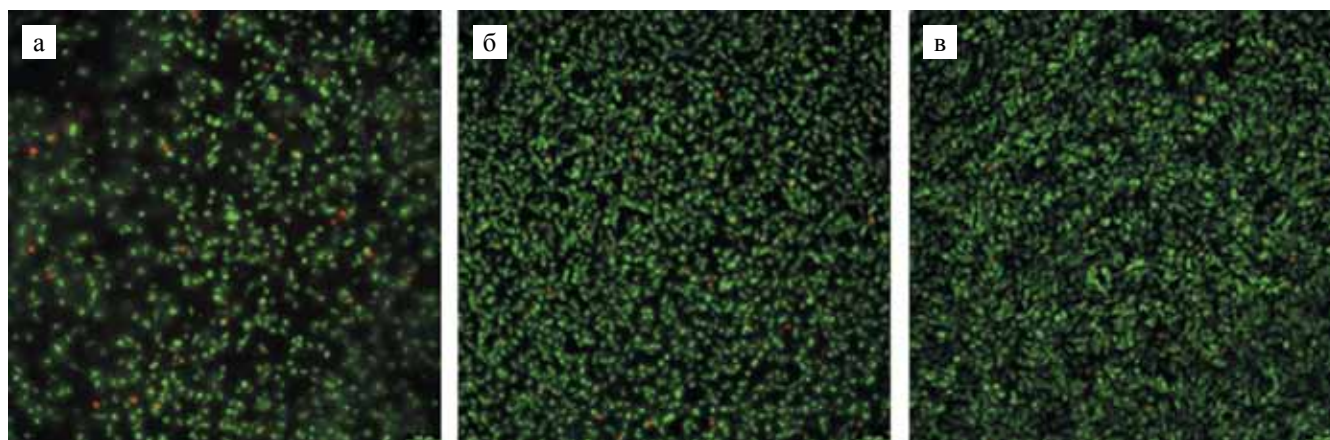


Рис. 6. Рост эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на криогенно-структурированной желатиновой губке: а – 2 суток культивирования; б – 7 суток; в – 15 суток. Окрашивание Live/Dead™, зеленым цветом окрашены живые клетки, красным цветом – мертвые клетки. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 6. Growth of EA.hy926 in a cryogenically structured gelatin sponge: a – 2 days in culture; б – 7 days; в – 15 days. Live/Dead™ staining, live cells are stained green, dead cells are stained red. Scale bar 100 μm

Таблица

Содержание альбумина и уровень мочевины в образцах культуральной среды на 15-е сутки культивирования клеток HepG2 в суспензии (контроль) и на криогенно-структурированной желатиновой губке (опыт)

Albumin content and urea level in the culture medium samples on day 15 of HepG2 culturing in a suspension (control) and in cryogenically structured gelatin sponge (experiment)

	Альбумин, ммоль/мл	Мочевина, ммоль/л
Культивирование в суспензии	997 ± 139	1,1 ± 0,1
Культивирование на криогенно-структурированной желатиновой губке	1560 ± 312	1,8 ± 0,4

нии EA.hy926 и HepG2. На примере клеточно-инженерной конструкции печени показана перспективность использования матрицы из макропористого криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина для создания продуктов тканевой инженерии.

Работы, проводимые в части получения образцов криогенно-структурированного гидрогеля на основе желатина, выполнены при частичном финансировании Министерства науки и образования РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН СВ Готье. М.: Лаборатория знаний, 2018. 319 с.: ил. Transplantologija i iskusstvennye organy: uchebnik / Pod red. akad. RAN SV Gautier. M.: Laboratorija znaniy, 2018. 319 s.: il. (In Russ.).
2. Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. From Basic Concepts to State of the Art Approaches. B Bhaskar, PS Rao, N Kasoju, V Nagarjuna, RR Baadhe (Eds.). Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2021. 1039 p. ISBN 978-981-16-0001-2. doi: org/10.1007/978-981-16-0002-9.
3. Joyce K, Fabra GT, Bozkurt Y, Pandit A. Bioactive potential of natural biomaterials: identification, retention and assessment of biological properties. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6 (1): 122. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00512-8>.
4. Dong C, Lv Y. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. *Polymers (Basel)*. 2016; 8 (2): 42. doi: 10.3390/polym8020042.
5. Sevastianov VI, Basok YB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. A Comparison of the Capacity of Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage Regeneration Depending on Collagen-Based Injectable Biomimetic Scaffold Type. *Life (Basel)*. 2021; 11 (8): 756. doi: 10.3390/life11080756. PMID: 34440500; PMCID: PMC8400656.
6. Chang CH, Liu HC, Lin CC, Chou CH, Lin FH. Gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2003 Nov; 24 (26): 4853–4858. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00383-1. PMID: 14530082.
7. Yin B, Ma P, Chen J, Wang H, Wu G, Li B et al. Hybrid Macro-Porous Titanium Ornamented by Degradable 3D Gel/nHA Micro-Scaffolds for Bone Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (4): 575. doi: 10.3390/ijms17040575. PMID: 27092492; PMCID: PMC4849031.
8. Echave MC, Saenz del Burgo L, Pedraz JL, Orive G. Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (24): 3567–3584. doi: 10.2174/0929867324666170511123101. PMID: 28494717.
9. Kao HH, Kuo CY, Chen KS, Chen JP. Preparation of Gelatin and Gelatin/Hyaluronic Acid Cryogel Scaffolds for the 3D Culture of Mesothelial Cells and Mesothelium Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 12; 20 (18): 4527. doi: 10.3390/ijms20184527. PMID: 31547444; PMCID: PMC6770111.
10. Nemets EA, Belov VYu, Ilina TS, Surguchenko VA, Pankina AP, Sevastianov VI Composite porous tubular biopolymer matrix of small diameter. *Inorganic Materials: Applied Research* 2019; 10 (2): 365–372. <https://doi.org/10.1134/S207511331902031X>.
11. Zhao P, Wang J, Li Y, Wang X, Chen C, Liu G. Microfluidic Technology for the Production of Well-Ordered Porous Polymer Scaffolds. *Polymers (Basel)*. 2020; 12 (9): 1863. doi: 10.3390/polym12091863. PMID: 32825098; PMCID: PMC7564514.
12. Chung C, Burdick JA. Engineering cartilage tissue. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60 (2): 243–262. doi: 10.1016/j.addr.2007.08.027. PMID: 17976858; PMCID: PMC2230638.
13. Lutzweiler G, Ndreu Halili A, Engin Vrana N. The Overview of Porous, Bioactive Scaffolds as Instructive Biomaterials for Tissue Regeneration and Their Clinical Translation. *Pharmaceutics*. 2020; 12 (7): 602. doi: 10.3390/pharmaceutics12070602. PMID: 32610440; PMCID: PMC7407612.
14. Lien SM, Ko LY, Huang TJ. Effect of pore size on ECM secretion and cell growth in gelatin scaffold for articular cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*. 2009; 5 (2): 670–679. doi: 10.1016/j.actbio.2008.09.020.
15. Murphy CM, Haugh MG, O'Brien FJ. The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen-glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2010; 31 (3): 461–466. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.063.
16. Yang J, Shi G, Bei J, Wang S, Cao Y, Shang Q et al. Fabrication and surface modification of macroporous poly(L-lactic acid) and poly(L-lactic-co-glycolic acid) (70/30) cell scaffolds for human skin fibroblast cell culture. *J Biomed Mater Res*. 2002; 62 (3): 438–446. doi: 10.1002/jbm.10318.
17. Harley BA, Kim HD, Zaman MH, Yannas IV, Lauffenburger DA, Gibson LJ. Microarchitecture of three-dimensional scaffolds influences cell migration behavior via junction interactions. *Biophys J*. 2008; 95 (8): 4013–4024. doi: 10.1529/biophysj.107.122598.
18. Wartenberg A, Weisser J, Schnabelrauch M. Glycosaminoglycan-Based Cryogels as Scaffolds for Cell Cultivation and Tissue Regeneration. *Molecules*. 2021; 26 (18): 5597. doi: 10.3390/molecules26185597.
19. Jones LO, Williams L, Boam T, Kalmet M, Oguike C, Hatton FL. Cryogels: recent applications in 3D-bioprinting, injectable cryogels, drug delivery, and wound healing. *Beilstein J Org Chem*. 2021; 17: 2553–2569. doi: 10.3762/bjoc.17.171.
20. He Y, Wang C, Wang C, Xiao Y, Lin W. An Overview on Collagen and Gelatin-Based Cryogels: Fabrication, Classification, Properties and Biomedical Applications. *Polymers (Basel)*. 2021; 13 (14): 2299. doi: 10.3390/polym13142299.
21. Savina IN, Zoughaib M, Yergeshov AA. Design and Assessment of Biodegradable Macroporous Cryogels as Advanced Tissue Engineering and Drug Carrying Materials. *Gels*. 2021; 7 (3): 79. doi: 10.3390/gels7030079.
22. Lozinsky VI. Cryostructuring of polymer systems. 50. Cryogels and cryotropic gel-formation: terms and definitions. *Gels*. 2018; 4 (3): 77. doi: 10.3390/gels4030077.
23. Lozinsky VI, Okay O. Basic principles of cryotropic gelation. *Adv Polym Sci*. 2014; 263: 49–101. doi: 10.1007/978-3-319-05846-7_2.
24. Лозинский ВИ, Кулакова ВК, Петренко АЮ, Петренко ЮА, Ершов АГ, Суханов ЮВ. Композиция для формирования макропористого носителя, используемого при трехмерном культивировании клеток животных или человека, и способ получения указанного носителя. Пат. РФ № 2594427 (2015); Б.И. № 23

- (2016). *Lozinskij VI, Kulakova VK, Petrenko AJu, Petrenko JuA, Ershov AG, Suhanov JuV*. Kompozicija dlja formirovaniya makroporistogo nositelja, ispol'zuemogo pri trehmernom kul'tivirovanii kletok zhivotnyh ili cheloveka, i sposob polucheniya ukazannogo nositelja. Pat. RF № 2594427 (2015); B.I. № 23 (2016). (In Russ).
25. *Tsvetkova AV, Vakhrushev IV, Basok YB, Grigor'ev AM, Kirsanova LA, Lupatov AY et al.* Chondrogenic Potential of MSC from Different Sources in Spheroid Culture. *Bull Exp Biol Med.* 2021; 170 (4): 528–536. doi: 10.1007/s10517-021-05101-x. PMID: 33725253.
 26. *Севастьянов ВИ, Перова НВ*. Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. *Практическая медицина.* 2014; 8 (84): 120–126. *Sevast'yanov VI, Perova NV*. Biopolimernyj geterogennyy gidrogel' Sfero®GEL' – in'ekcionnyj biodegradiруemyj implantat dlya zamestitel'noj i regenerativnoj mediciny. *Prakticheskaya medicina.* 2014; 8 (84): 120–126.
 27. *Urrutia DN, Caviedes P, Mardones R, Minguell JJ, Vega-Letter AM, Jofre CM*. Comparative study of the neural differentiation capacity of mesenchymal stromal cells from different tissue sources: An approach for their use in neural regeneration therapies. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213032. doi: 10.1371/journal.pone.0213032.
 28. *Giannasi C, Niada S, Della Morte E, Casati S, Orioli M, Gualerzi A et al.* Towards Secretome Standardization: Identifying Key Ingredients of MSC-Derived Therapeutic Cocktail. *Stem Cells Int.* 2021; 2021: 3086122. doi: 10.1155/2021/3086122.
 29. *Фрешии ПЯ*. Культура животных клеток: практическое руководство. М.: БИНОМ, 2010. 691. *Freshney RJ*. Kul'tura zhivotnyh kletok: prakticheskoe rukovodstvo. М.: BINOM, 2010. 691.
 30. *Chuang CH, Lin RZ, Tien HW, Chu YC, Li YC, Melero-Martin JM, et.al.* Enzymatic regulation of functional vascular networks using gelatin hydrogels. *Acta Biomater.* 2015; 19: 85–99. doi: 10.1016/j.actbio.2015.02.024. PMID: 25749296; PMCID: PMC4589259.
 31. *Blache U, Guerrero J, Güven S, Klar AS, Scherberich A*. Microvascular networks and models: in vitro formation. In: W. Holnthoner, A. Banfi, J. Kirkpatrick, H. Redl, eds. Vascularization for tissue engineering and regenerative medicine. Reference series in biomedical engineering. *Springer; Cham.* 2021: 345–383. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-54586-8>.

Статья поступила в редакцию 20.05.2022 г.

The article was submitted to the journal on 20.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ EX VIVO ПЕРФУЗИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПЕРФУЗИОННОГО АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА

С.В. Готье^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.В. Пашков¹, Д.О. Олешкевич¹, И.А. Филатов⁵, В.К. Богданов⁵, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, А.А. Карпов³, Н.С. Буненков^{3, 4}, Н.В. Грудинин¹

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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ООО «Биософт-М», Москва, Российская Федерация

Заболевания респираторной системы в совокупности с инфекционными осложнениями и наследственными болезнями легких занимают третью позицию в международной статистике смерти населения. На сегодняшний день трансплантация легких является признанным методом лечения терминальных стадий хронических заболеваний легких. Однако количество выполняемых операций значительно уступает количеству трансплантаций других солидных органов, что обусловлено высокими требованиями, предъявляемыми к состоянию потенциального донора и характеристикам легочного трансплантата, отражающим эффективность газообменной функции. Несоответствие критериям отбора приводит к отказу от изъятия легких, что, по разным оценкам, наблюдается в 80–85% случаев. Одним из способов увеличения количества трансплантаций легких является их восстановление до уровня оптимальных показателей газообмена, что может быть достигнуто и объективно оценено в ходе экстракорпоральной нормотермической перфузии. Технология *ex vivo lung perfusion* (EVLP) получает все более широкое распространение в ведущих трансплантационных центрах Европы и Северной Америки, что позволяет значительно увеличить количество трансплантаций за счет использования реабилитированных, по средствам EVLP легких, изъятых у субоптимальных доноров. В нашем пилотном исследовании разработанный отечественный аппаратный комплекс для механической поддержки кровообращения продемонстрировал возможность проведения процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии изолированных легких в условиях эксперимента. Базовый и оптимизированный протоколы перфузии в полной мере продемонстрировали свою надежность и эффективность.

Ключевые слова: трансплантация легких, донорство, аппаратная перфузия.

Для корреспонденции: Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbigneu.religa@mail.ru

Corresponding author: Nikita Grudin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 805-63-58. E-mail: Zbigneu.religa@mail.ru

NORMOTHERMIC EX VIVO PERFUSION OF ISOLATED LUNGS IN AN EXPERIMENT USING A RUSSIAN-MADE PERFUSION SYSTEM

S.V. Gautier^{1, 2}, O.M. Tsurulnikova^{1, 2}, I.V. Pashkov¹, D.O. Oleshkevich¹, I.A. Filatov⁵, V.K. Bogdanov⁵, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, A.A. Karpov³, N.S. Bunenkov^{3, 4}, N.V. Grudin¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Biosoft-M, Moscow, Russian Federation

According to global health statistics, respiratory diseases, together with infectious complications and hereditary lung diseases, rank as the third leading cause of death. Today, lung transplantation (LTx) is a well-recognized modality of treatment for end-stage chronic lung disease. However, the number of LTx surgeries performed is much lower than other solid organs. This is due to the high requirements for the potential donor and characteristics of the lung graft, reflecting the efficiency of gas exchange function. Non-compliance with the selection criteria leads to deselection of donors, which, according to various estimates, occurs in 80–85% of cases. One of the ways to increase the number of lung transplant surgeries is to restore them to the level of optimal gas exchange parameters, which can be achieved and objectively assessed during normothermic ex vivo lung perfusion (EVLP). EVLP is becoming increasingly common at leading transplantation centers in Europe and North America. This has significantly increased the number of transplant surgeries as a result of using lungs procured from suboptimal donors and rehabilitated via EVLP. In our pilot study, the developed Russian-made mechanical circulatory support system showed that performing normothermic EVLP for isolated lungs under experimental conditions is feasible. Basic and optimized perfusion protocols have fully shown that they are reliable and efficient.

Keywords: lung transplantation, donation, ex-vivo perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания респираторной системы, в том числе с осложнениями, а также наследственными болезнями легких являются социально значимой проблемой во всем мире, так как в своем исходе приводят к терминальной дыхательной недостаточности [1]. Трансплантация легких на сегодняшний день является наиболее эффективным радикальным способом лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью в исходе заболеваний легких различной этиологии [1–3]. Однако применение трансплантации легких ограничивается крайне низким процентом донорских органов, пригодных для трансплантации [4]. Донорские легкие чрезвычайно восприимчивы к осложнениям смерти мозга, что сопровождается большой частотой развития неспецифических изменений, таких как нейрогенный отек, который делает легкие непригодными для трансплантации и как следствие приводит к отказу от изъятия донорского органа [5]. Совокупность факторов, влияющих на качество легочного трансплантата, обуславливает уменьшение количества пригодных легких донора до 15–20%, в то время как трансплантаты печени и почки в среднем используются в 69 и 90% случаев соответствен-

но [3, 6–8]. Дефицит эффективных доноров легких приводит к летальности в листе ожидания до 20–40% за 1–2 года [9].

Одним из путей решения проблемы дефицита донорских органов является использование доноров с расширенными критериями и применение *ex vivo* перфузии трансплантата с целью восстановления функциональной активности (реабилитации) донорского органа [8].

Относительно недавнее начало применения вышеуказанного метода в мировой практике, а также ограниченное количество исследований делают актуальным и необходимым развитие данного направления в отечественных программах с целью повышения эффективности трансплантационной помощи, что обуславливает потребность в проведении экспериментальных работ по разработке и усовершенствованию методики EVLP.

Целью представленного исследования являлось выполнение и оценка эффективности пилотной процедуры *ex vivo* перфузии изолированных легких по замкнутому контуру с использованием собственного аппаратного перфузионного комплекса в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании использованы изолированные легкие, полученные от барана Романовской породы массой 45 кг. Программа экспериментальной работы была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике. Работы проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU [14, 15].

Эксперимент включал стадии наркотизации экспериментального животного, эксплантации легких, статической гипотермической консервации, инициации *ex vivo* перфузии легких с фиксацией основных параметров.

Стадия наркотизации донора

В день проведения эксперимента за 60 минут до операции животных седатировали в загоне раствором золазепам в дозировке 15 мг/кг. Во время седации животное доставляли в операционную, выбривали операционное поле, которое соответствовало анатомическим ориентирам между перстневидным хрящом на шее экспериментального животного и передней проекции линии Тюфье, определяли точки сосудистых доступов. Катетеризировали наружную вену уха катетером 20 G.

Животное позиционировали на операционном столе в положении лежа на спине. В асептических условиях выполняли постановку двухпросветного центрального венозного катетера 7 Fr в наружную яремную вену слева на уровне перстневидного хряща.

Далее в асептических условиях выполнялась катетеризация общей сонной артерии катетером 5 Fr с целью инвазивного мониторинга артериального давления. Мониторинг осуществлялся через систему мониторинга Efficia CM Philips™.

В условиях инвазивного мониторинга АД, ЦВД и ЭКГ проводили премедикацию: лорноксикам – 8 мг, метоклопрамид – 10 мг, хлоропирамин – 20 мг. Вводный наркоз: внутривенно вводили атропин – 1 мг, метилпреднизолон – 500 мг, золазепам – 10 мг/кг.

Интубацию трахеи выполняли методом прямой ларингоскопии. Искусственная вентиляция легких проводилась наркозно-дыхательным аппаратом в режиме контроля по объему из расчета 8–10 мл/кг, пиковое давление на вдохе не превышало 25 см вод. ст., положительное давление конца выдоха не превышало 5 см вод. ст., частота дыхания составляла 25/мин. Глубину анестезии регулировали использованием испарителя для изофлурана.

Оптимальная наркотизация для проведения операции эксплантации достигалась на отметке испарителя 2,5–3%об. Оптимальными параметрами гемодинамики являлись: АД – 110/80 мм рт. ст., SpO₂ – 99–100, ЧСС – 90 уд./мин.

Процедура изъятия донорских легких

Хирургический доступ выполняли через срединную стернотомию. Перикард вскрывали продольно, тупым способом разделялась аорта и легочная артерия. После введения гепарина натрия в дозировке 300 ЕД/кг накладывали кисетные швы на аорту и легочную артерию. Аорта канюлировалась катетером 7 Fr для сбора донорской крови. Легочная артерия канюлировалась прямой канюлей 20 Fr. Первым этапом осуществляли заготовку аутокрови животного в гемоконтейнер с цитратным консервантом. По завершении заготовки крови в легочную артерию вводился раствор простагландина E1 (алпростадил) 20 мкг. С целью декомпрессии левых отделов сердца надсекалось ушко левого предсердия продольным разрезом. Далее через легочную артерию вводился раствор Celsior™ (Ganzyme, Франция) при t 4 °C в объеме 2 литра. По окончании перфузии консервирующего раствора приступали к эксплантации легких. Для удобства изъятия легкие забирались вместе с сердцем единым комплексом, на трахею в 5–6 см от бифуркации накладывали аппаратный шов. По завершении эксплантации легкие помещались в стерильный пакет с последующей статической гипотермической консервацией в термоконтанере в течение 2 часов.

Сборка перфузионного контура для EVLP

В эксперименте перфузионный контур имел замкнутую структуру. В состав контура входили: кардиотомный резервуар, мембранный оксигенатор. К оксигенатору подключался гидроциркуляторный теплообменный элемент, деоксигенирующая смесь в составе: N₂ – 86%, CO₂ – 8%, O₂ – 6%, кислородно-воздушная смесь. В системе магистралей между кардиотомным резервуаром и оксигенатором устанавливался центробежный насос искусственного кровообращения «ООО Биософт-М» с гидрофильной головкой. Магистраль после оксигенатора соединялась с канюлей, установленной в легочной артерии. Отток в оксигенатор осуществлялся активным способом через канюлю, установленную в левом предсердии. Измерение давления в системе магистралей проводилось путем установки трех инвазивных датчиков: первый устанавливался после оксигенатора для измерения давления в проксимальном отделе перфузионного контура, второй – непосредственно в канюле легочной артерии для измерения перфузионного давления в легочной артерии, третий датчик измерял давление в канюле, установленной в левом предсердии. Трансплантат позиционировали в стерильном контейнере, сообщаемом с кардиотомным резервуаром. Перфузия трансплантата осуществлялась через легочную артерию, дренаж перфузата происходил активно через канюлю, установленную через стенку левого желудочка в левое

предсердие. Устройство контура схематично изображено на рис. 1.

В качестве перфузата использовали собственный перфузионный раствор на основе альбумина человека. Объем перфузата составлял 1,5 литра. Эритроцитарная масса заготавливалась путем центрифугирования цельной делейкоцитированной крови в течение 15 минут со скоростью 3500 оборотов в минуту. К перфузату добавляли: меропенем – 1000 мг, метилпреднизолон – 1000 мг, инсулин короткого действия – 4 ЕД, раствор глюкозы 40% – 5 мл. Целевой уровень гематокрита составлял 15%.

Протокол эксперимента был разработан на основе протокола *ex vivo* перфузии донорских легких, предложенного М. Сурел et al. (Торонто, Канада) в 2009 году [20]. Продолжительность процедуры *ex vivo* перфузии составила 360 минут.

Инициация EVLP

Исходная температура перфузата составляла 20 °С, целевое давление в легочной артерии не должно превышать 15 мм рт. ст. Скорость перфузии регулировалась исходя из значений давления в легочной артерии и левом предсердии в начале перфузии и составляла 150–200 мл/мин. Давление в левом предсердии регулировалось высотой позиционирования кардиотомного резервуара, оптимальный диапазон составлял 3–5 мм рт. ст. Поток газо-воздушной смеси, где $FiO_2 < 0,5$, устанавливался, соответствуя целевым минимальным значениям $pO_2 > 100$ мм рт. ст. Для

достижения pCO_2 на уровне 40–50 мм рт. ст. требовалось использование деоксигенирующей смеси со скоростью потока, составляющей 1 : 1 к скорости перфузии. Контроль ионного и газового состава перфузионного раствора проводился на газоанализаторе ABL 800. Целевой объем перфузии составлял 40% от расчетного сердечного выброса. При стабилизации всех параметров в течение 20 минут проводилось увеличение скорости перфузии до 800 мл/мин, согревание перфузата до 32 °С.

По достижению целевой температуры в 34 °С инициировалась искусственная вентиляция легких. Параметры вентиляции складывались из объема на вдохе 7 мл/кг, ПДКВ – 5 см вод. ст., ЧД – 10/мин. Фракция кислорода на вдохе составляла $FiO_2 < 0,5$. Проводился контроль газового состава перфузата. В течение последующих 20 минут достигали целевой температуры 37 °С, объемная скорость перфузии увеличивалась до 40% от сердечного выброса (из расчета 70 мл/кг массы экспериментального животного) и составляла 1200 мл/мин. Продолжительность перфузии составила 360 минут. Общий вид легочного трансплантата в момент перфузии представлен на рис. 2.

Оценка функции трансплантата в ходе процедуры EVLP

После согревания трансплантата до 37 °С и стабилизации параметров газового и ионного состава перфузата при фракции кислорода на вдохе 50%

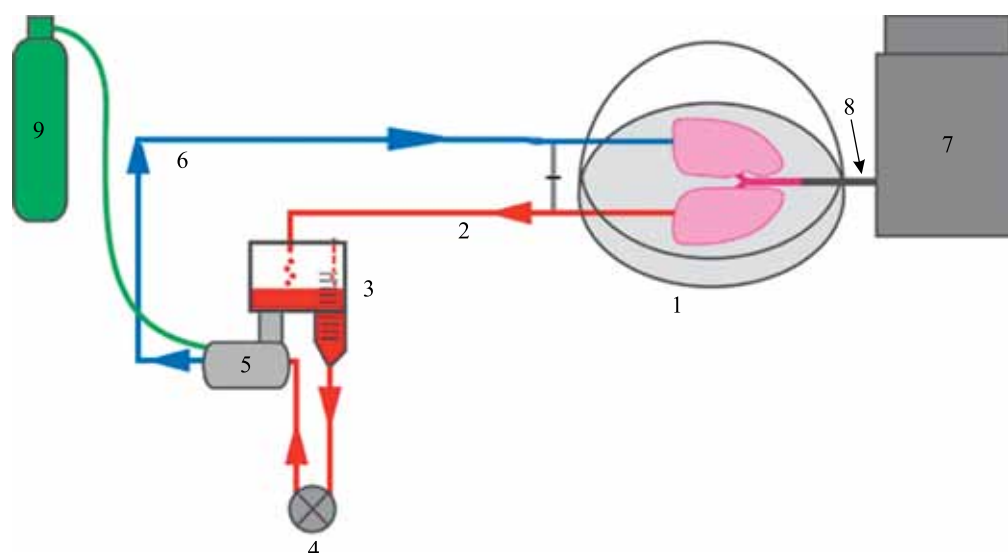


Рис. 1. Схема перфузионного контура: 1 – орган-контейнер открытого типа; 2 – артериальная магистраль от левого предсердия; 3 – кардиотомный резервуар; 4 – центробежный насос; 5 – оксигенатор; 6 – венозная магистраль к легочной артерии; 7 – аппарат искусственной вентиляции легких; 8 – дыхательный контур; 9 – баллон с деоксигенирующей смесью, соединенный с оксигенатором

Fig. 1. Schematic layout of perfusion circuit: 1 – open organ chamber; 2 – left atrial line; 3 – cardiotomy reservoir; 4 – centrifugal pump; 5 – oxygenator; 6 – venous line to the pulmonary artery; 7 – ventilator; 8 – air line; 9 – balloon with deoxygenating mixture connected to oxygenator



Рис. 2. Вид легочного трансплантата в момент перфузии

Fig. 2. View of the lung graft during perfusion

($\text{FiO}_2 = 0,50$) проводилась инструментальная, мануальная и лабораторная оценка. Пальпаторно и визуально хирургом оценивались однородность паренхимы легких и отсутствие в ней инфильтративных изменений, осуществлялось расправление ателектазов. На протяжении всего периода перфузии путем прямого измерения оценивалось давление в легочной артерии и левом предсердии. Данные отображались на мониторе в режиме реального времени и фиксировались каждые 30 минут. Основными параметрами являлись: давление в легочной артерии (PAP, мм рт. ст.) и легочное сосудистое сопротивление (PVR, Wood/ m^2), которое рассчитывалось по формуле:

$$\text{PVR} = \frac{\text{PAP} - \text{LAP}}{\text{PaF}},$$

где PVR – легочное сосудистое сопротивление; PAP – давление в легочной артерии (мм рт. ст.); LAP – давление в левом предсердии (мм рт. ст.); PaF – объем перфузии (л/мин).

PVR выражалось в единицах Wood, для расчета в единицах $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$ результат уравнения умножали на 80.

С целью анализа оксигенирующей функции легких отбирали две порции крови из венозной (легочная артерия) и артериальной канюли (левое предсердие). Анализ образцов проводили на газоанализаторе крови ABL 800 (Radiometer Medical ApS, Дания). Использовали уравнение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отноше-

ние парциального напряжения кислорода в крови к фракции кислорода на вдохе) для расчета индекса оксигенации. Полученные данные были перенесены на график в зависимости от временных точек, соответствующих периодам оценки трансплантата.

По завершении перфузии фрагменты паренхимы легких фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формальдегида (рН 7,4) не менее 24 часов. Для закрепления материала в парафиновые блоки использовали изопропиловый спирт и петролейный эфир. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе при окуляре 10, объективах 4, 10, 40 и 100. Фотосъемку проводили с помощью цифровой фотокамеры.

Полученные срезы оценивал врач-патологоанатом на предмет тромбоза сосудов, кровоизлияний, явлений развития интерстициального, альвеолярного отека, а также клеточной инфильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ до момента эксплантации донорских легких составляло 240 мм рт. ст. На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии прослеживалась положительная динамика роста респираторного индекса. Спустя 360 минут перфузии индекс оксигенации составил 430 мм рт. ст., что является хорошим показателем восстановления респираторной функции легких (рис. 3).

Легочное сосудистое сопротивление

В течение всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалось стабильное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В начале ЛСС составляло 800 $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$, однако под конец перфузии показатель ЛСС составил 320 $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$, динамика изменения легочного сосудистого сопротивления представлена на рис. 4.

Динамический комплаенс

Динамика изменений показателей динамического комплаенса от 20 до 46 мл/см вод. ст. на конец перфузии свидетельствует о ее адекватности и является косвенным критерием отсутствия отека легочной паренхимы. Именно данный показатель объективно представляет потенциал рекрутабельности легких и отражает воздушность и растяжимость легочной паренхимы. Данные изменения показателей динамического комплаенса легочного трансплантата не являются однозначным критерием пригодности донорского органа, однако свидетельствуют о сохранности легочной паренхимы (рис. 5).

Данные морфологического исследования

Гистологическое исследование образцов легких после перфузии показало структурную целостность ткани и отсутствие признаков отека. В большинстве

срезов альвеолы были хорошо раздуты. Альвеолярные воздушные пространства, а также перибронховаскулярная соединительная ткань незначительно утолщены (рис. 6).

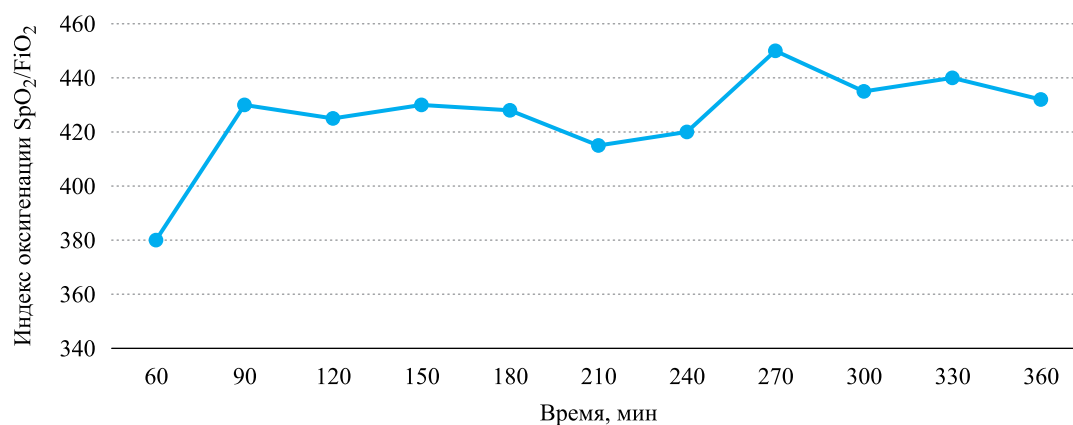


Рис. 3. Динамика изменения показателей индекса оксигенации

Fig. 3. Oxygenation index dynamics

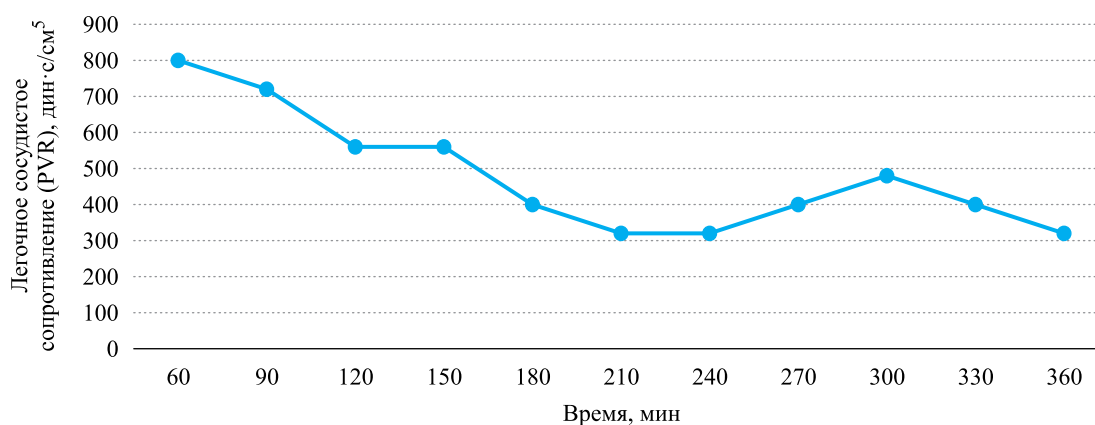


Рис. 4. Динамика изменения легочного сосудистого сопротивления.

Fig. 4. Pulmonary vascular resistance dynamics

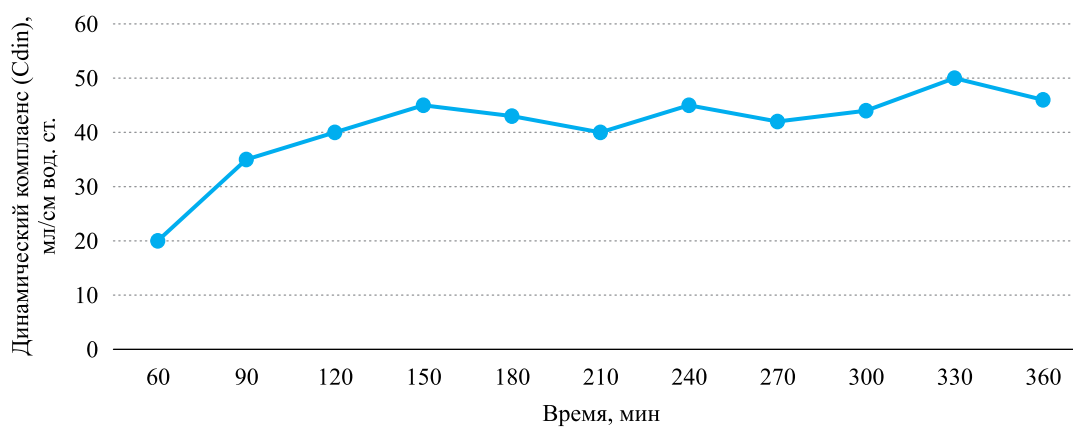


Рис. 5. Динамика изменения показателей динамического комплаенса

Fig. 5. Dynamic compliance dynamics

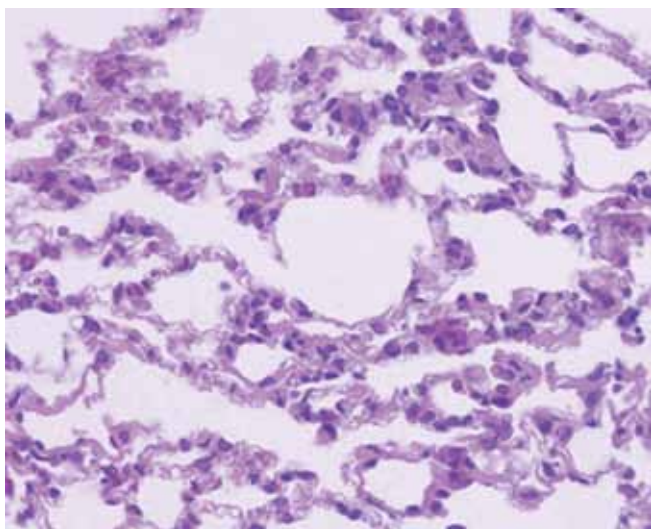


Рис. 6. Гистологическая картина препарата легкого, взятого по окончании перфузии

Fig. 6. Histological view of a lung specimen taken at the end of perfusion

Фрагменты легкого имели сохранное строение. Паренхима легких патологически не изменена во всех группах образцов; в большинстве срезов отмечались хорошо раздутые альвеолы. Микроателектазы были распределены неоднородно в обеих группах и встречались только на отдельных участках. Альвеолярные воздушные пространства, а также перибронховаскулярная соединительная ткань незначительно утолщены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиологические процессы, являющиеся следствием смерти головного мозга, приводят к интракорпоральному повреждению органов, в результате чего объективная оценка истинного функционального состояния донорских легких в значительной мере затруднена. Некоторые причины отказа от изъятия донорского органа (отек легких, низкие показатели газообмена, наличие большого количества гнойного бронхиального секрета и др.) могут быть скорректированы и оценены повторно при использовании методов экстракорпоральной перфузии легких [15, 17, 18].

С целью восстановления и оценки скомпрометированных легких, полученных от субоптимальных доноров, в клинической практике ведущих мировых трансплантационных центров используется методика экстракорпоральной нормотермической перфузии легочных трансплантатов (англ. *ex-vivo lung perfusion* – EVLP) [15]. Данная методика позволяет минимизировать последствия воздействия на трансплантат повреждающих патофизиологических факторов донора, провести реабилитацию и повторную оценку трансплантата легких [5, 16–20].

Появление процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* открыло новые горизонты в развитии трансплантации легких во всем мире. В 2006 году исследовательская команда Stig Steen et al. (Lund University Hospital, Sweden) дoloжила первые результаты успешной трансплантации одного легкого после процедуры EVLP [23]. В 2009 году Cypel et al. (Toronto, Canada) представили собственный протокол, впоследствии ставший наиболее распространенным за счет лучших результатов и в связи с возможностью проведения длительной перфузии, более 12 часов [6]. Процедура EVLP позволила в несколько раз расширить пул донорских легких, тем самым увеличив количество трансплантаций. В проведенном исследовании за основу был взят протокол перфузии, разработанный Cypel et al. для оценки и реабилитации легких. В исследовании удалось продемонстрировать эффективность процедуры EVLP на первом компактном отечественном аппарате вспомогательного кровообращения в эксперименте на модели барана. Условия эксперимента были максимально приближены к клинической практике.

На сегодняшний день в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного устройства для нормотермической перфузии органов. Разработка отечественного перфузионного оборудования является приоритетным направлением в условиях дефицита донорских легких. Устройство вспомогательного кровообращения, разработанное компанией ООО «Биософт-М», отличается малыми габаритами, высоким функционалом и простотой эксплуатации по сравнению с зарубежными образцами. Выбранный нами протокол перфузии по замкнутому типу является оптимальным и перспективным, позволяющим длительно перфузировать донорские легкие. Возможность длительной перфузии дает больше шансов на восстановление функции донорских легких, полученных от донора с расширенными критериями [6, 21]. Согласно протоколу Торонто, время, необходимое для адекватной оценки восстановления функции трансплантата легких, составляет от 4 до 12 часов [6, 22]. В эксперименте удалось добиться удовлетворительных показателей индекса оксигенации, составившего 430 мм рт. ст. на окончание перфузии, а также динамики снижения легочного сосудистого сопротивления, что свидетельствует об адекватной перфузии. Отсутствие явлений отека легочной паренхимы, патологических изменений по результатам гистологического исследования говорит об эффективности и безопасности методики [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало возможность проведения процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии с использованием устройства, разработанного для вспомогательного кровообращения

и адаптированного для целей нормотермической *ex vivo* перфузии. Представленный протокол продемонстрировал свою эффективность и перспективы дальнейшего использования и совершенствования.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chambers DC et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report – 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38 (10): 1042–1055.
2. Nelems JM et al. Human lung transplantation. *Chest*. 1980; 78 (4): 569–573.
3. Chakos A et al. Ex-vivo lung perfusion versus standard protocol lung transplantation-mid-term survival and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2020; 9 (1): 1–9.
4. Nilsson T. Ex vivo Lung Perfusion – Experimental and Clinical Studies. 2018: 88. ISBN 978-91-629-0467-8. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/55384>.
5. Zoeller KA. Pulsatile flow does not improve efficacy in *ex vivo* / The University of Louisville s Institutional Repository – 2013.
6. Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo Lung Perfusion. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 19 (4): 433–442.
7. Gulyaev V, Zhuravel S, Novruzbekov M et al. Will the machine perfusion of the liver increase the number of donor organs suitable for transplantation? *Transplantologiya*. 2018; 10 (4): 308–326.
8. Raghu G, Carbone RG. Lung Transplantation: Evolving Knowledge and New Horizons. 2018: 370.
9. Mohan S et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney International*. 2018; 94 (1): 187–198.
10. Mattar A, Chatterjee S, Loo G. Bridging to Lung Transplantation. *Critical Care Clinics*. 2019; 35 (1): 11–25.
11. Буненков НС, Комок ВВ, Грудинин НВ и др. SAS Enterprise Guide 6.1: представление базовых характеристик пациентов. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21 (1): 59–64. Bunenkov NS, Komok VV, Grudin N et al. SAS Enterprise Guide 6.1: predstavlenie bazovykharakteristik pacientov. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2021; 21 (1): 59–64. doi: 10.17816/MAJ64682.
12. Грудинин НВ, Богданов ВК, Шаронов МГ и др. Применение пероксиредоксина для preconditionирования трансплантата сердца крысы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 158–164. Grudin N, Bogdanov V, Sharapov M et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 158–164. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-158-164>.
13. Готье СВ, Цирульников ОМ, Пашиков ИВ и др. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической *ex vivo* перфузии легких по сравнению со Steen Solution™ (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 82–89. Gautier SV, Tsurulnikova OM, Pashkov IV et al. Evaluation of the efficacy of a novel perfusion solution for normothermic *ex vivo* lung perfusion compared with Steen solution™ (animal experimental study). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 82–89. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-82-89>.
14. Reed RM, Eberlein M. Sizing strategies in heart and lung transplantation: You cannot manage what you do not measure. *Future Cardiology*. 2014; 10 (3): 303–306.
15. Kotecha S et al. Continued Successful Evolution of Extended Criteria Donor Lungs for Transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 104 (5): 1702–1709.
16. Lee HJ et al. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation Prior to Lung Transplantation Does Not Jeopardize Short-term Survival. *Transplantation Proceedings*. Elsevier Inc. 2015; 47 (9): 2737–2742.
17. Loo G et al. Portable normothermic ex-vivo lung perfusion, ventilation, and functional assessment with the Organ Care System on donor lung use for transplantation from extended-criteria donors (EXPAND): a single-arm, pivotal trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd. 2019; 7 (11): 975–984.
18. Martin JT, Zwischenberger JB. Artificial Lung and Novel Devices for Respiratory Support. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc. 2013; 25 (1): 70–75.
19. Tane S, Noda K, Shigemura N. Ex vivo Lung Perfusion: A Key Tool for Translational Science in the Lungs. *Chest*. Elsevier Inc. 2017; 151 (6): 1220–1228.
20. Ordies S et al. Prone Positioning During Ex vivo Lung Perfusion Influences Regional Edema Accumulation. *Journal of Surgical Research*. Elsevier Inc. 2019; 239 (16): 300–308.
21. Lund LH et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier. 2016; 35 (10): 1158–1169.
22. Cypel M et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364 (15): 1431–1440.
23. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Leif Eriksson L.A.S. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. 2005; 357: 1–5.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022 г.

The article was submitted to the journal on 23.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-102-107

АСИСТОЛИЧЕСКОЕ ДОНОРСТВО ПОЧЕК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ КОМПРЕССИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И МАШИННОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ХОЛОДОВОЙ ПЕРФУЗИИ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ)

А.В. Шабунин^{1, 2}, М.Г. Минина¹, П.А. Дроздов¹, В.М. Севостьянов¹, И.В. Нестеренко¹,
Д.А. Макеев¹, О.С. Журавель¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: на клиническом примере продемонстрировать первый успешный опыт совместного использования автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной гипотермической перфузии при использовании почечного трансплантата от донора с необратимой остановкой сердечной деятельности. **Материалы и методы.** В представленном клиническом наблюдении успешно применена система автоматизированной компрессии грудной клетки у донора после констатации смерти на основании необратимой остановки кровообращения, что позволило минимизировать время первичной тепловой ишемии. Применение на протяжении 585 минут машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата позволило сократить время статической холодной консервации до 165 минут. **Результаты.** В неосложненном послеоперационном периоде отмечена немедленная функция почечного трансплантата, что позволило добиться быстрой реабилитации и выписки пациента. **Заключение.** Внедрение автоматизированных систем компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной холодной перфузии позволит увеличить число донорских органов, преимущественно почек, направляемых на трансплантацию.

Ключевые слова: трансплантация почки, автоматизированная система компрессии грудной клетки, донорство органов, машинная оксигенированная холодная перфузия.

ASYSTOLE KIDNEY DONATION USING AUTOMATED CHEST COMPRESSION SYSTEM AND HYPOTHERMIC OXYGENATED MACHINE PERFUSION (FIRST EXPERIENCE IN THE RUSSIAN FEDERATION)

A.V. Shabunin^{1, 2}, M.G. Minina¹, P.A. Drozdov¹, V.M. Sevostianov¹, I.V. Nesterenko²,
D.A. Makeev¹, O.S. Zhuravel¹

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Objective: to demonstrate, using a clinical case, the first successful experience in a combined use of an automated chest compression device (ACCD) and hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) for kidney transplantation from a donor with irreversible cardiopulmonary arrest. **Materials and methods.** In the presented clinical case, ACCD was successfully used in a donor who was pronounced dead following an irreversible cardiopulmonary arrest. This allowed to minimize the primary warm ischemia time. Kidney graft HOPE for 585 minutes reduced

Для корреспонденции: Дроздов Павел Алексеевич. Адрес: 117148, Москва, ул. Брусилова, д. 15, кв. 8.
Тел. (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Corresponding author: Pavel Drozdov. Address: 15/8, Brusilova str., Moscow, 117148, Russian Federation.
Phone: (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

the static cold storage time to 165 minutes. **Results.** In the uneventful postoperative period, there was immediate kidney graft function. This allowed for rapid rehabilitation and discharge from hospital. **Conclusion.** Introduction of ACCD and HOPE will increase the number of donor organs, mainly kidneys intended for transplantation.

Keywords: kidney transplantation, automated chest compression device, organ donation, hypothermic oxygenated machine perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Донорство после остановки сердечной деятельности (donation after circulatory death, DCD) – общепринятая активно развивающаяся практика во многих странах. В настоящее время в 18 из 35 стран Европы используются DCD-доноры, из них 8 используют только DCD-доноров после внезапной остановки сердца, так называемых неконтролируемых асистолических доноров [1]. В то же время потенциал использования таких доноров огромен, например, в США было подсчитано, что использование DCD-доноров после внезапной остановки сердечной деятельности может дополнительно привлечь до 22 000 потенциальных органов в год [2]. Ограничением широкого использования органов от DCD-доноров является достоверное увеличение частоты первично не функционирующих трансплантатов и трансплантатов с отсроченной функцией [3–5]. Кроме того, успех трансплантации почки, полученной от DCD-донора с внезапной остановкой сердечной деятельности, зависит не только от технического исполнения и периоперационного ведения реципиента, но и от эффективной логистики взаимодействия донорских центров и центров трансплантации почки [6]. Современная логистика DCD-донорства довольно сложная, требует высокой организации донорского процесса, использования дополнительных современных возможностей в виде устройств для автоматической компрессии грудной клетки (далее УАК), гипо- или нормотермической перфузии органов *in situ*, а также машинной перфузии донорских органов на заключительном этапе [7]. Указанные ограничения, логистические и технологические трудности привели к тому, что в 2020 году в РФ зарегистрировано только 17 эффективных DCD-доноров [8].

Разработка современных протоколов постишемической реабилитации почечных трансплантатов с использованием новейших технологий позволит расширить пул используемых DCD-доноров с внезапной остановкой сердечной деятельности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эффективный донор. Мужчина 43 лет с диагнозом «открытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга тяжелой степени, острая субдуральная гематома в левой лобно-теменно-височной области объемом 150 см³, декомпрессивная трепанация черепа, удаление гематомы от 29.11.2021 г.;

алкогольное опьянение». Время пребывания в стационаре от момента поступления до констатации смерти – 27 часов. В послеоперационном периоде отмечались гипотония, синусовая тахикардия с ЧСС 121 уд./мин, что потребовало адекватной вольюмической поддержки и внутривенного введения норадреналина в дозе 890 нг/кг/мин. Уровень сознания соответствовал 3 баллам по ШКГ, вместе с тем отмечался положительный трахеальный рефлекс, что препятствовало диагностике смерти мозга. К истечению первых суток пребывания в стационаре у пациента отмечалось ухудшение показателей гемодинамики в виде нарастания гипотонии, на фоне чего вазопрессорная поддержка увеличилась до 1700 нг/кг/мин, и 30.11.2021 г. в 16.00 произошла остановка кровообращения, начаты реанимационные мероприятия с применением УАК, которые продолжались 30 минут, без эффекта, ввиду чего была констатирована смерть пациента. После констатации смерти работа УАК была продолжена с целью обеспечения минимальной перфузии органов и тканей в качестве противоишемической защиты, также осуществлялась ИВЛ с FiO₂ 100%. На фоне работы УАК был выполнен хирургический доступ к бедренным сосудам справа, выделены и взяты на держалки бедренные артерия и вена. Просвет бедренной артерии вскрыт и внутрь введен 2-баллонный 3-просветный катетер (DBTL-катетер) с диаметром просвета 22 Fr, в просвет бедренной вены введена венозная канюля размером 24 Fr для слива перфузата. Начата холодовая изолированная перфузия органов брюшной полости консервирующим раствором Кустодиол. На момент начала холодной перфузии остановлены ИВЛ и работа УАК. Общая длительность работы УАК с учетом 30 минут реанимационных мероприятий составила 58 мин. Работа УАК и внешний вид почек после окончания перфузии *in situ* представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Почечный трансплантат. Почечный трансплантат в транспортном контейнере был доставлен бригадой Московского центра органного донорства в ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в 19.00 30 ноября 2021 года. В 19.15 графт извлечен из контейнера, выполнен забор перфузата на микробиологическое исследование. При осмотре левый почечный трансплантат средних размеров, однородной окраски, без опухолевидных образований. Определяется единственная почечная артерия, отходящая от аорты, единственная почечная вена. Выполнена мобили-

зация проксимального отдела почечной артерии, в устье атеросклеротических бляшек не определяется. Принято решение о возможности проведения машинной оксигенированной гипотермической перфузии (МОГП). Подготовлен аппарат искусственного кровообращения Maquet Jostra. Выполнена канюляция почечной артерии (рис. 3), начата МОГП в 19.45 (время статической холодовой консервации составило 135 минут).

Температура почечного трансплантата перед началом перфузии составила 8,9 °C, давление перфузионного раствора в почечной артерии – 40 мм рт. ст., объемная скорость перфузирующего раствора – 200 мл/мин, индекс сосудистого сопротивления – 0,2. Время проведения МОГП составило 585 минут. За это время не наблюдалось повышения температуры почечного графта выше 6 °C (рис. 4).

Давление перфорирующего раствора в процессе процедуры поддерживалось на уровне 40 мм рт. ст. Объемная скорость в конце процедуры составила 250 мл/мин, индекс сосудистого сопротивления – 0,16. Парциальное давление кислорода в перфузате колебалось от 337 до 591.

После начала кожного разреза у реципиента машинная перфузия приостановлена. Предтрансплантационная подготовка почечного графта составила 30 минут (общее время статической холодовой консервации составило 165 минут).

Реципиент почечного трансплантата. После проведения cross-match и типирования донора выполнен подбор пары донор–реципиент в 22.00 – реципиент Б, 41 год, страдающий хронической почечной недостаточностью в исходе IgA нефропатии, получающий программный гемодиализ с июня 2018 года (совпадение по А, В, Dr). Срок нахождения в листе



Рис. 1. Работа УАК после констатации смерти

Fig. 1. ACCD operation after the patient had been declared dead



Рис. 2. Внешний вид донорской почки после окончания холодовой перфузии *in situ*

Fig. 2. Donor kidney after *in situ* cold perfusion

ожидания 19 месяцев. Пациент госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина в 01 ч 00 мин 1 декабря 2021 года, в ходе предоперационного обследования диагностирована гиперкалиемия до 6,9 ммоль/л, что потребовало проведения предоперационного гемодиализа в течение 3 часов.

Оперативное вмешательство начато 1 декабря 2021 года в 5.30 по стандартной методике. После пуска кровотока трансплантат приобрел физиологический тургор, равномерно окрасился в розовый цвет, отмечено поступление мочи по мочеточнику (рис. 5).

После ушивания мышц передней брюшной стенки выполнено интраоперационное ультразвуковое исследование, при котором зафиксировано наличие

удовлетворительного артериального (индекс резистентности 0,77) и венозного кровотоков (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Зафиксирована немедленная функция почечного трансплантата. Нормализация уровня креатинина наблюдалась на 6-е послеоперационные сутки. После подбора дозы иммуносупрессивной терапии и удаления внутреннего мочеточникового стента пациент выписан под амбулаторное наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 5 лет в Москве в 2 раза увеличился показатель количества эффективных доноров на 1 млн населения (11,4 – в 2016 году, 21,4 – в 2020-м). В основном данный рост отмечался за счет увеличения количества доноров со смертью головного мозга. Развитие органного донорства позволило открыть новые центры трансплантации почки в столичном регионе [9].

В то же время активного использования доноров с остановкой сердца за данный период времени не наблюдалось. Это связано с тем, что длительная первичная тепловая ишемия почечных трансплантатов, полученных от доноров с остановкой сердца, а затем и длительная статическая холододовая консервация значительно ухудшают непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки. Поэтому нехватка донорских органов побуждает исследователей к поиску решения проблемы минимизации тепловой и холодовой ишемии и более широкого их использование в трансплантологической практике.

Современные автоматизированные системы компрессии грудной клетки хорошо себя зарекомендовали на догоспитальном и госпитальном этапах как простые и надежные устройства, позволяющие ка-

чественно и на протяжении длительного времени обеспечивать достаточное кровоснабжение жизненно важных органов, позволяя доставить пациентов до медицинской организации. Именно за возможность длительного поддержания кровоснабжения данная система привлекла внимание многих донорских программ в мире, в том числе и Московского городского



Рис. 3. Проведение машинной оксигенированной гипотермической перфузии под наблюдением хирурга-трансплантолога

Fig. 3. HOPE being supervised by a transplant surgeon

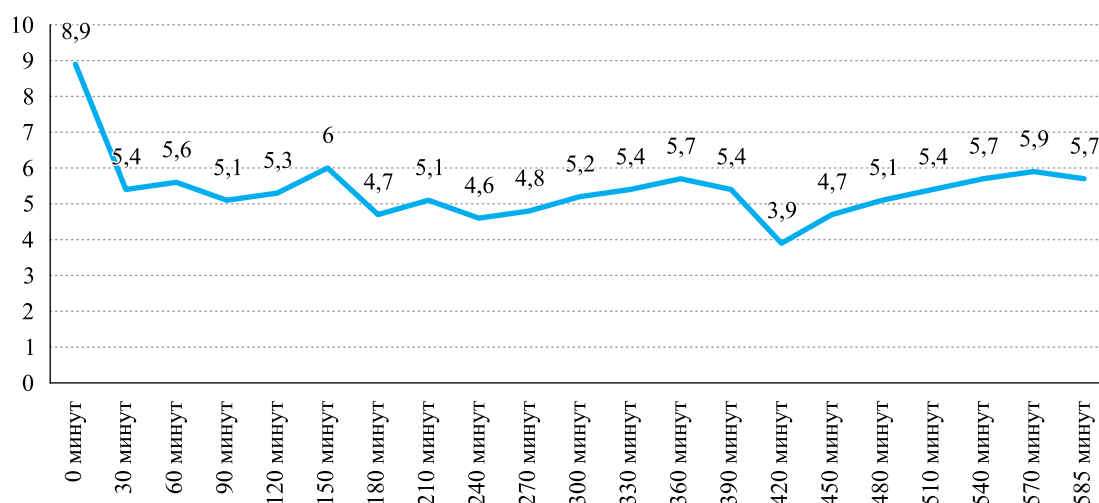


Рис. 4. Динамика температуры почечного трансплантата в процессе проведения машинной оксигенированной гипотермической перфузии

Fig. 4. Dynamics of renal graft temperature during HOPE

центра органного донорства. Применение данной системы у доноров с остановкой сердечной деятельности позволяет минимизировать время первичной тепловой ишемии почечных трансплантатов, выполнить канюляцию магистральных сосудов и начать холодовую перфузию в технологически приемлемых условиях.

После завершения перфузии органа *in situ* в организме донора орган переходит в стадию статической холодовой консервации и находится в этом состоянии вплоть до включения в кровоток реципиента. В течение периода холодовой консервации выполняется вирусологическое и генетическое обследование донора, которое может занимать 6 и более часов. Таким образом, суммарное время статической холодовой

консервации чаще всего находится в промежутке от 12 до 18 часов, а в ряде случаев может и превышать данный временной период. Как известно, уже к 4-му часу статической холодовой консервации в клетках истощается до 95% АТФ и последние переходят на анаэробный метаболизм [10]. Это приводит к накоплению активных форм кислорода, развитию внутриклеточного acidоза, снижению Na/K АТФазы, что в итоге вызывает апоптоз клеток.

Внедрение в широкую клиническую практику машинной оксигенированной перфузии почечных трансплантатов в ГКБ им. С.П. Боткина, технологии, которая позволяет доставлять необходимый для поддержания минимальных метаболических процессов кислород в течение длительного времени, может позволить минимизировать данные негативные аспекты использования почечных графтов от доноров с остановкой кровообращения.

Наш первый опыт продемонстрировал положительные моменты совместного применения современных технологий для минимизации ишемического повреждения почек. Система компрессии грудной клетки позволила снизить негативный эффект первичной тепловой ишемии, а применение машинной оксигенированной холодовой перфузии – сократить время статической консервации до 165 минут и провести его постишемическую реабилитацию. Немедленная функция почечного трансплантата, неосложненное течение послеоперационного периода и ранняя реабилитация реципиента убеждают сотрудников центра органного донорства и центра трансплантации Боткинской больницы продолжить и тщательно анализировать новую практику асистического донорства почек.

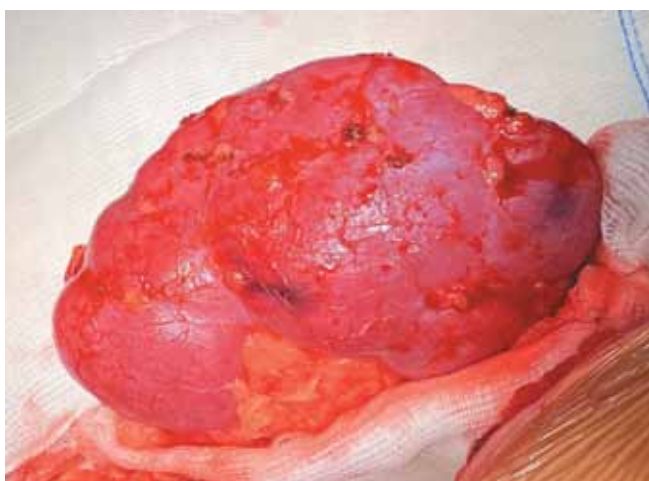


Рис. 5. Почечный трансплантат после реперфузии

Fig. 5. Renal graft after reperfusion

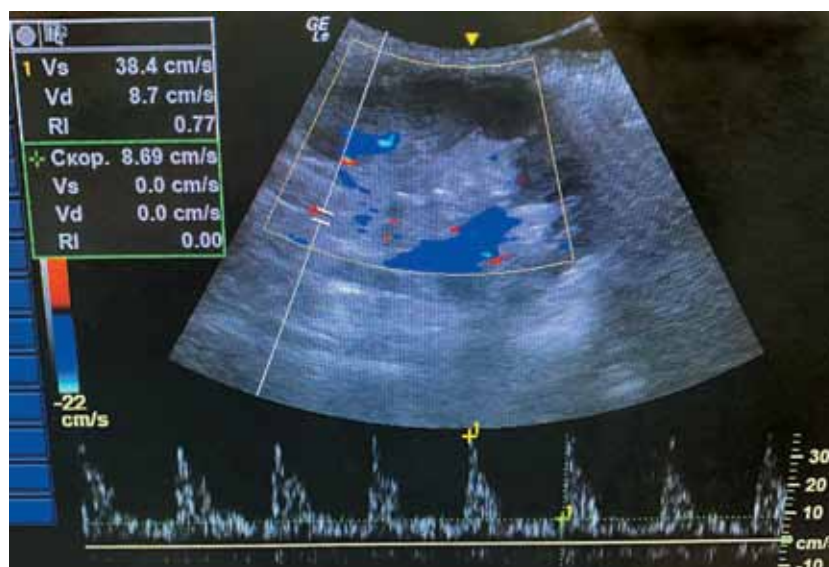


Рис. 6. Интраоперационное ультразвуковое исследование почечного трансплантата

Fig. 6. Intraoperative kidney graft ultrasound

Успех трансплантации почки зависит от работы медицинского персонала – от этапа кондиционирования донора до периоперационного ведения реципиента почечного трансплантата. Мультидисциплинарный подход позволяет минимизировать возможные риски трансплантации почки, что дополнительно является весомым аргументом для предпочтения реципиентами трансплантации почки другим методам заместительной почечной терапии. Внедрение современных методик на каждом из этапов только помогает в реализации данной задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совместное применение автоматизированных систем компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной перфузии почечных трансплантатов при использовании органов от донора с остановкой кровообращения позволяет минимизировать время первичной тепловой ишемии и статической холодной консервации, тем самым минимизировать их негативные эффекты на функцию почечного трансплантата. Дальнейшее применение данного протокола позволяет обоснованно ожидать увеличения числа донорских органов для целей трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Proccaccio F, Immer F et al. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transplant International*. 2020; 33 (1): 76–88. <https://doi.org/10.1111/tri.13506>.
2. Domínguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Núñez JR, Cheisson G, Corral E et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. *Transplant International*. 2016; 29 (8): 42–859. <https://doi.org/10.1111/tri.12734>.
3. Miranda-Utrera N, Medina-Polo J, Pamplona M, de la Rosa F, Rodríguez A, Duarte JM et al. Donation after cardiac death: results of the SUMMA 112 – Hospital 12 de Octubre Program. *Clin Transplant*. 2013; 27: 283. <https://doi.org/10.1111/ctr.12071>.
4. Hoogland ER, van Smaalen TC, Christiaans MH, van Heurn LW. Kidneys from uncontrolled donors after car-

- diac death: which kidneys do worse? *Transpl Int*. 2013; 26: 477–484. <https://doi.org/10.1111/tri.12067>.
5. Hanf W, Coudas R, Meas-Yedid V, Berthiller J, Buron F, Chauvet C et al. Kidney graft outcome and quality (after transplantation) from uncontrolled deceased donors after cardiac arrest. *Am J Transplant*. 2012; 12: 1541–1550. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03983.x>.
6. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Messtres N, Calatayud D et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12: 162–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03834.x>.
7. Kron P, Schlegel A, de Rougemont O, Oberkofler CE, Clavien PA, Dutkowski P et al. Short, cool, and well oxygenated – HOPE for kidney transplantation in a rodent model. *Annals of surgery*. 2016; 264 (5): 815–822. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001766>.
8. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 8–34. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>.
9. Шабунин АВ, Парфенов ИП, Минина МГ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА и др. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 55–58. [In Russ, English abstract]. Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA et al. Botkin Hospital Transplant Program: 100 solid organ transplantations. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 55–58. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-55-58>.
10. Urbanellis P, Mazilescu L, Kollmann D, Linares-Cervantes I, Kathis JM, Ganesh S et al. Prolonged warm ischemia time leads to severe renal dysfunction of donation-after-cardiac death kidney grafts. *Scientific Reports*. 2021; 11 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97078-w>.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 23.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-108-118

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ВОПРОСОВ ОРГАНИЗАЦИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ (ПЕРЕСАДКИ) ОРГАНОВ И(ИЛИ) ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Е.В. Каракулина³, С.М. Хомяков^{1, 2}, О.А. Александрова⁴, И.В. Лысиков⁵, С.В. Шеденко³, 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 Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

За последние 10 лет в отечественной трансплантологии был совершен существенный прорыв в области развития нормативной правовой базы. В этот период были определены полномочия органов государственной власти в сфере охраны здоровья по организации трансплантационной помощи и органного донорства, источники и механизм целевого финансирования медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации, принят Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», создана государственная система учета донорских органов, доноров и реципиентов, утверждены мероприятия «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации» в рамках Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», определено головное учреждение, координирующее деятельность всей отрасли трансплантологии на территории Российской Федерации – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Медицинская помощь по трансплантации в настоящее время оказывается врачами-специалистами, прошедшими обучение по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека, во взаимодействии с иными врачами-специалистами. В рамках проведенного анализа нормативных правовых актов регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации отмечаем, что в Номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование, утвержденной приказом Минздрава России от 7 октября 2015 г. № 700н, нет отдельной специальности, связанной с деятельностью по трансплантации органов и(или) тканей человека, что вполне обоснованно. Однако в целях совершенствования нормативно-правового регулирования организации трансплантации следует унифицировать требования, предъявляемые к специалистам, оказывающим медицинскую помощь в рамках трансплантации органов и(или) тканей человека путем формирования единообразных подходов к определению трудовых функций в профессиональных стандартах врачей-специалистов, участвующих в трансплантации.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация органов, трансплантация тканей, закон о донорстве и трансплантации, порядок по донорству и трансплантации, лицензирование донорства и трансплантации, медицинские кадры, номенклатура медицинских специальностей, номенклатура медицинских услуг, профессиональные стандарты врачей-специалистов, пересадка органов и(или) тканей, хирургия, трансплантационная бригада.

Для корреспонденции: Каракулина Екатерина Валерьевна. Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3. Тел. (495) 627-24-00. E-mail: KarakulinaEV@minzdrav.gov.ru

Corresponding author: Ekaterina Karakulina. Address: 3, Rakhmanovsky Pereulok, Moscow, 127994, Russian Federation. Phone: (495) 627-24-00. E-mail: KarakulinaEV@minzdrav.gov.ru

WAYS OF IMPROVING THE LEGAL REGULATION OF HUMAN ORGAN AND TISSUE TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION

E.V. Karakulina³, S.M. Khomyakov^{1, 2}, O.A. Aleksandrova⁴, I.V. Lysikov⁵, S.V. Shedenko³, 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 Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Over the past 10 years, significant breakthroughs have been achieved in Russian transplantology in the field of regulatory legal framework. During this period, the powers of government authorities in the field of healthcare on organization of transplant care and organ donation have been defined, and sources and mechanisms for target financing of medical activities related to organ donation for transplantation purposes have been identified. The procedure for providing medical care under surgery (human organ and/or tissue transplantation) has been adopted, and a state registry system for donor organs, donors and recipients has been created. Measures on organ donation and transplantation in the Russian Federation have been approved within the «Healthcare Development», a framework of the state program of the Russian Federation. The Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Shumakov Center) has also been identified as the core institution that coordinates the activities of the entire transplant industry in the Russian Federation. Transplant medical care is currently being provided by specialist physicians trained in human organ and tissue transplantation, in collaboration with other specialist physicians. The Nomenclature of Specialties of Specialists with Higher Medical and Pharmaceutical Education, approved by the Russian Ministry of Health via Order No. 700n of October 7, 2015, does not contain a separate specialty related to human organ and tissue transplantation activities, and this is quite justified. However, in order to improve the legal regulation of transplantation activities, it is necessary to unify the requirements for specialists providing medical care in human organ/tissue transplantation. This can be achieved by developing uniform approaches to the definition of labor functions in the professional standards of specialist doctors involved in transplantation.

Keywords: organ donation, organ transplantation, tissue transplantation, donation and transplantation law, donation and transplantation procedure, donation and transplantation licensing, medical personnel, nomenclature of medical specialties, nomenclature of medical services, professional standards of specialist physicians, organ and tissue transplantation, surgery, transplant team.

Согласно Конституции Российской Федерации, человек, его права и свободы являются высшей ценностью, а признание, соблюдение и защита прав и свобод человека и гражданина – обязанность государства; каждый имеет право на жизнь и право на охрану здоровья и медицинскую помощь. К числу неотъемлемых прав человека относится и закрепленное статьей 22 Конституции Российской Федерации право на личную неприкосновенность, исключающее незаконное воздействие на человека как в физическом, так и в психическом смысле [1], причем понятием «физическая неприкосновенность» охватывается не только прижизненный период существования человеческого организма, но и создаются необходимые предпосылки для правовой охраны тела умершего человека. В равной мере это относится и к праву на государственную охрану достоинства личности, а также к производному от названных конституцион-

ных прав праву человека на достойное отношение к его телу после смерти.

При осуществлении трансплантации органов и(или) тканей от одного человека к другому стоит задача достижения не нарушающего права ни одного из них баланса конституционно значимых ценностей и охраняемых прав, которые определяет нормативно-правовое регулирование в данной сфере, учитывающее в том числе нравственные, социальные и иные аспекты.

Развитие трансплантации органов в СССР началось в 60-х годах XX века, однако до 1985 года в СССР выполнялась только пересадка почки, возможность осуществления трансплантации других органов возникла после принятия решения о разрешении ведущим, наиболее подготовленным учреждениям ставить диагноз «смерть головного мозга». Следующие 20 лет (до 2006 года) освоение различных видов трансплантации органов не носило системного

характера, а было предметом приоритета отдельных клиник.

В 1992 году в современной России был принят Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и(или) тканей человека» (далее – Закон о трансплантации) [2].

Как следует из Закона о трансплантации, трансплантация органов и(или) тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан и может осуществляться на основе соблюдения законодательства Российской Федерации и прав человека в соответствии с гуманными принципами, провозглашенными международным сообществом, при этом интересы человека должны превалировать над интересами общества или науки. Исходя из этого статья 1 названного Закона предусматривает, что трансплантация органов и(или) тканей от живого донора или трупа применяется только в случае, если другие медицинские средства не могут гарантировать сохранение жизни больного (реципиента) либо восстановление его здоровья; изъятие органов и(или) тканей у живого донора допустимо только в случае, если его здоровью по заключению консилиума врачей-специалистов не будет причинен значительный вред, и может иметь место исключительно с согласия живого донора; органы и(или) ткани человека не могут быть предметом купли-продажи; купля-продажа таких органов и(или) тканей, а также реклама этих действий влекут уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Задача по спасению жизни и восстановлению здоровья граждан с использованием трансплантации остается чрезвычайно актуальной и решается с учетом не только научных достижений в данной сфере, но и путем совершенствования нормативно-правового регулирования.

В период с 2006-го по 2021 год в Российской Федерации наблюдается многолетняя положительная тенденция развития отечественной трансплантологии, которая характеризуется ежегодным ростом количества операций по пересадке органов и тканей – с 662 до 2348, расширением географии оказания трансплантационной помощи и донорства органов – с 20 до 35 субъектов Российской Федерации, увеличением с 31 до 63 числа медицинских организаций, осуществляющих трансплантацию органов человека, увеличением количества пациентов с трансплантированными органами, состоящих под наблюдением и получающих пожизненную лекарственную терапию иммуносупрессантами, с 4007 до 21 012. В России показатели по выживаемости пациентов после трансплантации органов сопоставимы (не хуже) с таковыми в странах Европы и США.

С 2019-го по 2021 год повышение доступности медицинской помощи методом трансплантации (пе-

ресадки) органов человека осуществлялось в рамках ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации» [3], а с января 2022 года – в соответствии с Комплексом процессных мероприятий «Организация донорства и трансплантации органов в Российской Федерации (утвержден Минздравом России 28.12.2021), входящим в состав Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

В рамках указанного Комплекса решаются задачи по совершенствованию регулирования организации медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), увеличению числа проведенных трансплантаций (пересадок) органов человека, увеличению объемов медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), повышению информированности населения о социальной значимости донорства органов человека. Так, к 2024 году планируется увеличение количества медицинских организаций, включенных в перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека и представивших сведения о донорских органах, донорах органов, пациентах (реципиентах) в информационную систему Минздрава России, до 73; число донорских органов, изъятых в целях трансплантации в региональных медицинских организациях, должно составить 1520.

В соответствии со статьей 4 Закона о трансплантации Минздрав России совместно с Российской академией наук утверждает актуальный перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и(или) тканей человека, и перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих трансплантацию органов и(или) тканей человека. В настоящее время перечень учреждений здравоохранения утвержден совместным приказом Минздрава России и РАН от 25 мая 2021 г. № 515н/1 [4].

Минздравом России создана государственная система учета донорских органов, доноров и реципиентов [5]. На ее основе разработан и внедряется с 2018 года в практику региональных трансплантационных центров персонифицированный трансплантационный регистр ФГИС «Трансплантология» включающий помимо Системы учета донорских органов, доноров и реципиентов Регистр несогласий на изъятие органов после смерти для трансплантации и Единый лист ожидания трансплантации органов.

В соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон № 323-ФЗ) к основным принципам охраны здоровья относится приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи, до-

ступность и качество медицинской помощи, а также недопустимость отказа в оказании медицинской помощи [6]. При этом, согласно Федеральному закону № 323-ФЗ, трансплантация является одним из видов медицинской профессиональной деятельности, и реализация мер по организации медицинской деятельности, связанной с трансплантацией (пересадкой) органов и тканей человека, в том числе с донорством органов и тканей в целях трансплантации (пересадки), относится к полномочиям федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения.

Содержание нормы статьи 47 Федерального закона № 323-ФЗ, предусматривающей учет донорских органов и тканей, а также лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки) органов и тканей, существенно расширено и уточнено Федеральным законом от 13 июля 2015 г. № 271-ФЗ, установившим правовые основания осуществления учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) и порядка финансирования соответствующих мероприятий [7].

Впервые перечень органов человека – объектов трансплантации и перечень учреждений здравоохранения, которым разрешено осуществлять трансплантацию органов, установлены приказом Минздрава России № 448, Российской академией медицинских наук № 106 от 13.12.2001 [8].

В настоящее время в соответствии со статьей 2 Закона о трансплантации совместным приказом Минздрава России и РАН от 4 июня 2015 г. № 306н/3 утвержден перечень объектов трансплантации, включающий 25 наименований объектов трансплантации [9].

В понятии «медицинская деятельность» закреплено, что это профессиональная деятельность по оказанию медицинской помощи, проведению медицинских экспертиз, медицинских осмотров и медицинских освидетельствований, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и профессиональная деятельность, связанная с трансплантацией (пересадкой) органов и(или) тканей, обращением донорской крови и(или) ее компонентов в медицинских целях (статья 2 Федерального закона № 323-ФЗ).

Медицинская деятельность, согласно статье 12 Федерального закона от 4 мая 2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности», подлежит лицензированию [10].

Для получения лицензии на осуществление медицинской деятельности соискателю лицензии необходимо соответствовать установленным лицензионным требованиям.

Указанные лицензионные требования содержатся в Положении о лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»), утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 июня 2021 г. № 852 (далее – Положение о лицензировании) [11].

Помимо общих требований, предъявляемых ко всем соискателям лицензии на осуществление медицинской деятельности, для субъектов, намеренных выполнять работы (услуги) по трансплантации (пересадке) органов и(или) тканей, установлено требование к организационно-правовому статусу – трансплантация органов и(или) тканей осуществляется исключительно в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения. Указанное коррелирует с положениями, закрепленными в статье 4 Закона о трансплантации.

Отдельно стоит отметить, что перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, предусмотренный приложением к Положению о лицензировании, содержит несколько видов работ (услуг), выполняемых по трансплантации (пересадке) органов и(или) тканей: по изъятию и хранению органов и(или) тканей человека для трансплантации; трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток; транспортировке гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга; транспортировке органов и(или) тканей человека для трансплантации; хирургии (трансплантации органов и(или) тканей).

Таким образом, для допуска государственного/муниципального учреждения к оказанию медицинской помощи по трансплантации органов, к осуществлению медицинской деятельности, связанной с донорством органов для трансплантации, учреждение должно выполнить следующие требования: получить лицензию на соответствующие работы (услуги); войти в перечни учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека, которые утверждает Минздрав России совместно с Российской академией медицинских наук [4].

Кроме того, одним из основных лицензионных требований при оформлении лицензии на медицинскую деятельность является соблюдение медицинской организацией порядков оказания медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями (статья 37 Федерального закона № 323-ФЗ).

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» утвержден приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н (далее – Порядок) [12]. Порядком определено, что медицинская помощь по трансплантации органов и(или) тканей человека оказывается в виде специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, в стационарных условиях.

Медицинская помощь по трансплантации оказывается в зависимости от вида и объекта трансплантации в отделениях хирургического профиля, в том числе в хирургических отделениях, детских хирургических отделениях, кардиохирургических отделениях, хирургических (торакальных) отделениях, урологических отделениях.

Порядком также установлены правила организации деятельности отделения хирургического профиля, осуществляющего трансплантацию органов и(или) тканей, рекомендуемые штатные нормативы отделения хирургического профиля, осуществляющего трансплантацию органов и(или) тканей, и стандарт дополнительного оснащения медицинской организации, в которой создано отделение хирургического профиля, осуществляющее трансплантацию органов и(или) тканей.

Вместе с тем обращают внимание несовершенства Порядка, например, отсутствие конкретизации области регулирования порядка (с указанием объектов трансплантации, на которые распространяется действие Порядка).

Также в Порядке отсутствуют положения, регламентирующие транспортировку донорских органов и(или) тканей человека для трансплантации. Отметим, что работа (услуга) по «транспортировке органов и(или) тканей человека для трансплантации» является самостоятельной, отдельно лицензируемой работой (услугой), включенной в перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, предусмотренный приложением к Положению о лицензировании, содержит несколько видов работ (услуг).

В связи с этим в настоящее время проводится работа по актуализации Порядка на предмет его соответствия развивающимся технологиям в сфере трансплантации.

Рекомендуемые штатные нормативы отделения хирургического профиля, осуществляющего трансплантацию органов и(или) тканей, содержат подразделы в зависимости от вида и объекта трансплантации.

Так, в отделение хирургическое (урологическое), осуществляющее трансплантацию почки и поджелудочной железы, включены должности: врач-хирург (врач-уролог); врач-нефролог (врач-терапевт); врач-педиатр (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации почки несовершеннолетним);

врач-эндокринолог (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации почки, поджелудочной железы пациентам, страдающим диабетом).

Детское хирургическое (урологическое) отделение, осуществляющее трансплантацию почки, включает должности: врач – детский хирург (врач – детский уролог-андролог); врач-хирург (врач-уролог); врач-педиатр (врач-нефролог); врач-терапевт.

Отделение хирургическое, осуществляющее трансплантацию печени, должно быть укомплектовано должностями: врач-хирург; врач-гастроэнтеролог (врач-терапевт); врач-педиатр (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации печени несовершеннолетним).

Детское хирургическое отделение, осуществляющее трансплантацию печени, должно быть укомплектовано должностями: врач – детский хирург; врач-хирург; врач-педиатр (врач-гастроэнтеролог); врач-терапевт.

Отделение кардиохирургическое, осуществляющее трансплантацию сердца, должно быть укомплектовано должностями: врач – сердечно-сосудистый хирург; врач-кардиолог; врач – торакальный хирург (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации комплекса «сердце–легкие»); врач-пульмонолог; врач-педиатр (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации сердца несовершеннолетним).

Отделение хирургическое торакальное, осуществляющее трансплантацию легких, должно быть укомплектовано должностями: врач – торакальный хирург; врач-пульмонолог; врач-педиатр (в случае оказания медицинской помощи по трансплантации легких несовершеннолетним).

Аналитическая деятельность и организационно-методическое руководство краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями субъектов Российской Федерации по профилю «хирургия (трансплантация органов)» осуществляет ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (далее – НМИЦ), включенный в состав сети национальных медицинских исследовательских центров и отнесенный к высшему (четвертому) уровню медицинских организаций [13, 14].

В ходе аналитической деятельности НМИЦ проводятся следующие мероприятия: анализ внедрения клинических рекомендаций в медицинских организациях субъектов Российской Федерации; сбор и анализ информации о состоянии организации медицинской помощи в субъектах Российской Федерации; оценка уникальности лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в рамках сложившейся клинической практики их применения и возможности замены указанных лекарственных препаратов; анализ наличия в субъектах Российской Федерации

наиболее востребованных в практике и применяемых в основных схемах лечения лекарственных препаратов, наличия дефектуры и ее причин; анализ и оценка с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций потребности субъектов Российской Федерации в лекарственных препаратах, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения; формирование и актуализация перечня приоритетных направлений исследований в сфере охраны здоровья, в том числе разработок персонифицированных подходов в медицине; разработка методических рекомендаций по созданию условий для оказания платных медицинских услуг иностранным гражданам; анализ кадрового обеспечения медицинских организаций субъектов Российской Федерации и потребности в области подготовки (переподготовки) медицинских работников; анализ профессиональных стандартов в сфере здравоохранения и образовательных программ медицинского и фармацевтического образования.

Кроме того, НМИЦ осуществляет организационно-методическое сопровождение следующих мероприятий: внедрение и развитие медицинских информационных систем, обеспечивающих реализацию системы управления качеством и контроля качества медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов)» в медицинских организациях, участвующих в территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в том числе путем информационного взаимодействия медицинских информационных систем; анализ и оценка организации оказания медицинской помощи в субъектах Российской Федерации посредством осуществления выездных мероприятий в субъекты Российской Федерации и дистанционно с использованием медицинских информационных систем с выработкой рекомендаций по совершенствованию оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов)» в субъектах Российской Федерации и ежеквартальным мониторингом выполнения указанных рекомендаций; проведение консультаций (консилиумов) с применением телемедицинских технологий медицинских организаций субъектов Российской Федерации; разработка интерактивных электронных образовательных модулей для медицинских работников.

В настоящее время Общероссийской общественной организацией «Российское трансплантологическое общество» разработаны и проходят экспертную оценку 7 проектов клинических рекомендаций: прижизненное донорство фрагментов печени (Z52.6, взрослые); трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца (Z94.1, T86.2, I42, I25.3, I25.5,

I50, дети/взрослые); прижизненное донорство почки (Z52.4, взрослые); трансплантация поджелудочной железы, наличие трансплантированной поджелудочной железы, отмирание и отторжение трансплантата поджелудочной железы (Z94.8, T86.8, E10, E10.2, N18.5, взрослые); трансплантация легких, трансплантация комплекса «сердце–легкие», наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного комплекса «сердце–легкие», отмирание и отторжение трансплантата легких, отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата (J43.9, J44.9, J47, J84, J98, J98.4, J99.1, E84.0, E84.9, I27.0, I27.8, I27.9, I28, Z94.2, Z94.3, T86.3, T86.8, дети/взрослые); трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени (Z94.4, T86.4, дети/взрослые); трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки (Z94.0; T86.1, дети/взрослые).

После утверждения в установленном порядке указанных клинических рекомендаций на их основе будут разработаны и утверждены соответствующие стандарты оказания медицинской помощи, способствующие созданию единых условий и требований при оказании медицинской помощи на всей территории Российской Федерации.

В свою очередь, стандарты медицинской помощи разрабатываются на основании Номенклатуры медицинских услуг [15]. Действующая номенклатура медицинских услуг содержит всего лишь 15 медицинских услуг, связанных с трансплантацией (пересадкой) органов и тканей. Вместе с тем отмечаются различия в терминах, используемых в наименованиях медицинских услуг «трансплантация», «пересадка» (например, «трансплантация легкого (код услуги A16.09.002), но пересадка почки (код услуги A16.28.005), а также отсутствие медицинских услуг для части объектов трансплантации.

Таким образом, проводится работа по дальнейшей детализации Номенклатуры медицинских услуг, включая медицинские услуги, конкретизирующие анатомическую область проведения трансплантации, уточняющие технологии проведения трансплантационных операций.

В Номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование, утвержденной приказом Минздрава России от 7 октября 2015 г. № 700н, нет отдельной специальности, связанной с деятельностью по трансплантации органов и(или) тканей человека [16]. Медицинская помощь по трансплантации оказывается врачами-специалистами, прошедшими обучение по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека, во взаимодействии с иными врачами-специалистами. Специалисты, работающие в области трансплантологии (хирурги, нефрологи, сердечно-

сосудистые хирурги, урологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, кардиологи, врачи лабораторной, функциональной и лучевой диагностики, организаторы здравоохранения и другие), объединены профессиональным сообществом – Общероссийской общественной организацией трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

Обращают на себя внимание различные требования, содержащиеся в профессиональных стандартах указанных выше врачей-специалистов.

Так, например, в профессиональном стандарте «Врач-хирург» (приказ Минтруда России от 26 ноября 2018 г. № 743н) указаны следующие трудовые функции: «трансплантация кожно-мышечного комплекса», «трансплантация кожно-мышечного комплекса симультанная», «аутотрансплантация кожно-мышечно-костного комплекса» [17]. В профессиональном стандарте «Врач-нефролог» (приказ Минтруда России от 20 ноября 2018 г. № 712н) представлена обобщенная трудовая функция «оказание медицинской помощи пациентам по профилю «нефрология», в том числе реципиентам трансплантированной почки» [18].

В то же время в профессиональных стандартах «Врач – детский хирург» (приказ Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 134н), «Врач-уролог» (приказ Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 137н), «Врач – детский уролог-андролог» (приказ Минтруда России от 13 января 2021 г. № 4н), «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» (приказ Минтруда России от 21 марта 2017 г. № 293н), «Врач-педиатр участковый» (приказ Минтруда России от 27 марта 2017 г. № 306н), «Врач-эндокринолог» (приказ Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 132н), «Врач-гастроэнтеролог» (приказ Минтруда России от 11 марта 2019 г. № 139н), «Врач – сердечно-сосудистый хирург» (приказ Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 143н), «Врач-кардиолог» (приказ Минтруда России от 14 марта 2018 г. № 140н), «Врач – торакальный хирург» (приказ Минтруда России от 11 марта 2019 г. № 140н), «Врач-пульмонолог» (приказ Минтруда России от 19 марта 2019 г. № 154н) отсутствуют трудовые функции, содержащие упоминания «трансплантация», «пересадка органов и(или) тканей» [19–29].

При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежит оплате за счет личных средств граждан медицинская деятельность, связанная с донорством органов и тканей человека в целях трансплантации (пересадки), включающая проведение мероприятий по медицинскому обследованию донора, обеспечение сохранности донорских органов и тканей до их

изъятия у донора, изъятие донорских органов и тканей, хранение и транспортировку донорских органов и тканей (статья 80 Федерального закона № 323-ФЗ). При этом финансовое обеспечение медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), осуществляется за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации (статья 83 Федерального закона № 323-ФЗ).

В целях развития трансплантационной службы в Российской Федерации будет целесообразным внедрение дифференцированного подхода к правилам распределения средств федерального бюджета на организацию оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация», в том числе с применением финансового стимулирования, например, введением коэффициента, увеличивающего размер субсидии, предоставляемой бюджету субъекта Российской Федерации, оказывающему высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «трансплантация».

Обращает внимание ограниченное количество учреждений, осуществляющих последипломную подготовку специалистов в области донорства и трансплантации органов (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (Московская область).

В целях увеличения числа специалистов, оказывающих медицинскую помощь в рамках трансплантации органов и(или) тканей человека, требуется дополнительная проработка вопроса внедрения преподавания основ трансплантологии в учреждениях среднего и высшего медицинского и фармацевтического образования, для выявления заинтересованности будущих специалистов в данной сфере.

С учетом мультидисциплинарного подхода необходимо отметить важность формирования регистра трансплантационных бригад – специализированных структурных единиц медицинских организаций, осуществляющих трансплантацию (пересадку) органов и(или) тканей, включая врачей-специалистов. Состав таких бригад должен зависеть от объекта трансплантации, индивидуальных особенностей пациента-реципиента и включать врачей-специалистов, прошедших последипломную подготовку в области донорства и трансплантации органов, врача-анестезиолога-реаниматолога, врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь реципиентам с трансплантированным органом (врач-нефролог, врач-гастроэнтеролог).

На основании проведенного анализа можно сделать вывод о том, что необходимо постоянное совершенствование не только нормативно-правового регулирования организации трансплантации, но и практическая реализация действующих нормативных правовых актов и программ в области трансплантологии.

В качестве приоритетных мер совершенствования организации трансплантологии сегодня целесообразно:

- расширить сеть медицинских учреждений, осуществляющих трансплантацию (пересадку) органов и(или) тканей человека;
- способствовать дальнейшему развитию межрегионального взаимодействия между указанными медицинскими учреждениями по обмену невосстановленными, но пригодными для трансплантации донорскими органами;
- активизировать информирование региональных центров трансплантологии о возможностях ФГИС «Трансплантология»;
- сформировать единообразные подходы к определению трудовых функций в профессиональных стандартах врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь в рамках трансплантации органов и(или) тканей человека;
- гармонизировать Номенклатуру медицинских услуг с учетом Перечня объектов трансплантации;
- актуализировать Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» с учетом развивающихся тенденций в сфере трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 01.07.2020 № 11-ФКЗ). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (дата обращения: 27.05.2022). *Konstitutsiya Rossiyskoy Federatsii (priyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993) (s uchetoм popravok, vnesennykh zakonami RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 № 6-FKZ, ot 30.12.2008 № 7-FKZ, ot 05.02.2014 № 2-FKZ, ot 01.07.2020 № 11-FKZ). Konsul'tantPlyus: spravochno-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
2. Закон Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и(или) тканей человека» (с изм. и доп. от 03.10.2018 № 350-ФЗ). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: <https://ds.m.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=370240#hwMJ27TW2lxHylaX2> (дата обращения: 27.05.2022). *Zakon Rossiyskoy Federatsii ot 22.12.1992 № 4180-1 «O transplantatsii organov i(ili) tkaney cheloveka» (s izm. i dop. ot 03.10.2018 № 350-FZ). Konsul'tantPlyus: spravochno-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: <https://ds.m.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=370240#hwMJ27TW2lxHylaX2> (data obrashcheniya: 27.05.2022).
3. Приказ Минздрава России от 04.06.2019 № 365 (ред. от 09.11.2020) «Об утверждении ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации». *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356195/ (дата обращения: 27.05.2022). *Prikaz Minzdrava Rossii ot 04.06.2019 № 365 (red. ot 09.11.2020) «Ob utverzhdenii vedomstvennoy tselevoy programmy «Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii». Konsul'tantPlyus: spravochno-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356195/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
4. Приказ Минздрава России № 515н, РАН № 1 от 25.05.2021 «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и(или) тканей человека» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.06.2021 № 63762). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385988/ (дата обращения: 27.05.2022). *Prikaz Minzdrava Rossii № 515n, RAN № 1 ot 25.05.2021 «Ob utverzhdenii perechnya uchrezhdeniy zdravookhraneniya, osushchestvlyayushchikh zabor, zagotovku i transplantatsiyu organov i(ili) tkaney cheloveka» (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 02.06.2021 № 63762). Konsul'tantPlyus: spravochno-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385988/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
5. Приказ Минздрава России от 08.06.2016 № 355н «Об утверждении порядка учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов), форм медицинской документации и формы статистической отчетности в целях осуществления учета донорских органов и тканей человека, доноров органов и тканей, пациентов (реципиентов) и порядка их заполнения» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.08.2016 № 43082). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_202714/ (дата обращения: 27.05.2022). *Prikaz Minzdrava Rossii ot 08.06.2016 № 355n «Ob utverzhdenii poryadka ucheta donorskikh organov i tkaney cheloveka, donorov organov i tkaney, patsientov (retsipientov), form meditsinskoy dokumentatsii i formy statisticheskoy otchetnosti v tselyakh osushchestvleniya ucheta donorskikh organov i tkaney cheloveka, donorov organov i tkaney, patsientov (retsipientov) i poryadka ikh zapolneniya» (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii*

- 02.08.2016 № 43082). *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_202714/ (дата обращения: 27.05.2022).
6. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 10.04.2022). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 27.05.2022). Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 26.03.2022) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 10.04.2022). *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 27.05.2022).
7. Федеральный закон от 13.07.2015 № 271-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182632/ (дата обращения: 27.05.2022). Federal'nyy zakon ot 13.07.2015 № 271-FZ «O vnesenii izmeneniy v Federal'nyy zakon «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii». *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182632/ (дата обращения: 27.05.2022).
8. Приказ Минздрава России № 448, РАМН № 106 от 13.12.2001 (с изм. от 09.04.2007) «Об утверждении Перечня органов человека – объектов трансплантации и Перечня учреждений здравоохранения, которым разрешено осуществлять трансплантацию органов» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.01.2002 № 3159). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_35022/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii № 448, RAMN № 106 ot 13.12.2001 (s izm. ot 09.04.2007) «Ob utverzhdenii Perechnya organov cheloveka – ob'ektov transplantatsii i Perechnya uchrezhdeniy zdavookhraneniya, kotorym razresheno osushchestvlyat' transplantatsiyu organov» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 15.01.2002 № 3159). *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_35022/ (дата обращения: 27.05.2022).
9. Приказ Минздрава России № 306н, РАН № 3 от 04.06.2015 (ред. от 27.10.2020) «Об утверждении перечня объектов трансплантации» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.06.2015 № 37704). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_181448/2db977b788fafa44516ee74983ed18c0ec50f102/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii № 306n, RAN № 3 ot 04.06.2015 (red. ot 27.10.2020) «Ob utverzhdenii perechnya ob'ektov transplantatsii» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 18.06.2015 № 37704). *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_181448/2db977b788fafa44516ee74983ed18c0ec50f102/ (дата обращения: 27.05.2022).
10. Федеральный закон от 04.05.2011 № 99-ФЗ (ред. от 30.12.2021) «О лицензировании отдельных видов деятельности». *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/ (дата обращения: 27.05.2022). Federal'nyy zakon ot 04.05.2011 № 99-FZ (red. ot 30.12.2021) «O litsenzirovanii otdel'nykh vidov deyatel'nosti». *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/ (дата обращения: 27.05.2022).
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.06.2021 № 852 (ред. от 16.02.2022) «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково») и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (вместе с «Положением о лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»))» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2022). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/ (дата обращения: 27.05.2022). Postanovlenie Pravitel'sta Rossiyskoy Federatsii ot 01.06.2021 № 852 (red. ot 16.02.2022) «O litsenzirovanii meditsinskoy deyatel'nosti (za iskl'yucheniem ukazannoy deyatel'nosti, osushchestvlyаемой meditsinskimi organizatsiyami i drugimi organizatsiyami, vkhod'yashchimi v chastnuyu sistemu zdavookhraneniya, na territorii innovatsionnogo tsentra «Skolkovo») i priznanii utrativshimi silu nekotorykh aktov Pravitel'sta Rossiyskoy Federatsii» (vmeste s «Polozheniem o litsenzirovanii meditsinskoy deyatel'nosti (za iskl'yucheniem ukazannoy deyatel'nosti, osushchestvlyаемой meditsinskimi organizatsiyami i drugimi organizatsiyami, vkhod'yashchimi v chastnuyu sistemu zdavookhraneniya, na territorii innovatsionnogo tsentra «Skolkovo»)»)» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.03.2022). *Konsul'tantPlyus: spravочно-pravovaya sistema [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385633/ (дата обращения: 27.05.2022).
12. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 567н (ред. от 12.12.2018) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.12.2012 № 26306). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офици. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315663/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii ot

- 31.10.2012 № 567n (red. ot 12.12.2018) «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu «khirurgiya (transplantatsiya organov i(ili) tkaney cheloveka)» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 21.12.2012 № 26306). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_315663/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
13. Приказ Минздрава России от 07.04.2021 № 309 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров». *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=769479#iCan37TEoSVM2WJt> (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.04.2021 № 309 «Ob utverzhdenii Polozheniya o formirovani seti natsional'nykh meditsinskikh issledovatel'skikh tsentrov i ob organizatsii deyatel'nosti natsional'nykh meditsinskikh issledovatel'skikh tsentrov». *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=769479#iCan37TEoSVM2WJt> (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 14. Приказ Минздрава России от 11.09.2017 № 622 «О сети национальных медицинских исследовательских центров». *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281254/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii ot 11.09.2017 № 622 «O seti natsional'nykh meditsinskikh issledovatel'skikh tsentrov». *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281254/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 15. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804n (ред. ot 24.09.2020) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282466/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii ot 13.10.2017 № 804n (red. ot 24.09.2020) «Ob utverzhdenii nomenklatury meditsinskikh uslug» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 07.11.2017 № 48808). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282466/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 16. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 № 700n (ред. ot 09.12.2019) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 № 39696). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188955/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Minzdrava Rossii ot 07.10.2015 № 700n (red. ot 09.12.2019) «O nomenklature spetsial'nostey spetsialistov, imeyushchikh vysshee meditsinskoe i farmatsevticheskoe obrazovanie» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 12.11.2015 № 39696). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_188955/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 17. Приказ Минтруда России от 26.11.2018 № 743н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 11.12.2018 № 52964). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313505/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Mintruda Rossii ot 26.11.2018 № 743n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Vrach-khirurg» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 11.12.2018 № 52964). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313505/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 18. Приказ Минтруда России от 20.11.2018 № 712н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-нефролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.12.2018 № 52902). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313082/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Mintruda Rossii ot 20.11.2018 № 712n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Vrach-nefrolog» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 06.12.2018 № 52902). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313082/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 19. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 134н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – детский хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.04.2018 № 50631). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295589/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Mintruda Rossii ot 14.03.2018 № 134n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Vrach – detskiy khirurg» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 05.04.2018 № 50631). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295589/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 20. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 137н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-уролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.04.2018 № 50632). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295703/ (дата обращения: 27.05.2022). Prikaz Mintruda Rossii ot 14.03.2018 № 137n «Ob utverzhdenii professional'nogo standarta «Vrach-urolog» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 05.04.2018 № 50632). *Konsul'tantPlyus: spravочно-правовая система [Ofits. sayt]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295703/ (data obrashcheniya: 27.05.2022).
 21. Приказ Минтруда России от 13.01.2021 № 4н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – детский уролог-андролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.04.2021 № 63076). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Официальный сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_63076/ (дата обращения: 27.05.2022).

- тантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_382247/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 13.01.2021 № 4н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – детский уролог-androlog» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.04.2021 № 63076). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_382247/ (дата обращения: 27.05.2022).
22. Приказ Минтруда России от 21.03.2017 № 293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2017 № 46293). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 21.03.2017 № 293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» (Зарегистрировано в Минюсте России 06.04.2017 № 46293). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436/ (дата обращения: 27.05.2022).
23. Приказ Минтруда России от 27.03.2017 № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.04.2017 № 46397). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 27.03.2017 № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.04.2017 № 46397). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215685/ (дата обращения: 27.05.2022).
24. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 132н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-эндокринолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2018 № 50591). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_294917/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 132н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-эндокринолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2018 № 50591). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_294917/ (дата обращения: 27.05.2022).
25. Приказ Минтруда России от 11.03.2019 № 139н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гастроэнтеролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 № 54305). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322168/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 11.03.2019 № 139н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гастроэнтеролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 № 54305). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322168/ (дата обращения: 27.05.2022).
26. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 143н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – сердечно-сосудистый хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.04.2018 № 50643). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295380/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 143н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – сердечно-сосудистый хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.04.2018 № 50643). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295380/ (дата обращения: 27.05.2022).
27. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 140н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-кардиолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.04.2018 № 50906). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297036/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 14.03.2018 № 140н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-кардиолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.04.2018 № 50906). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_297036/ (дата обращения: 27.05.2022).
28. Приказ Минтруда России от 11.03.2019 № 140н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – торакальный хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 № 54303). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322169/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 11.03.2019 № 140н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач – торакальный хирург» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 № 54303). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322169/ (дата обращения: 27.05.2022).
29. Приказ Минтруда России от 19.03.2019 № 154н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пульмонолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.04.2019 № 54366). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офиц. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322641/ (дата обращения: 27.05.2022). Приказ Минтруда России от 19.03.2019 № 154н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пульмонолог» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.04.2019 № 54366). *КонсультантПлюс: справочно-правовая система [Офис. сайт]*. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_322641/ (дата обращения: 27.05.2022).

Статья поступила в редакцию 25.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.05.2022

О ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ АППЛИКАЦИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.Г. Кузнецова¹, О.М. Курылева¹, Л.А. Саломатина¹, С.В. Курсаков², В.Ю. Белов^{1, 2},
З.З. Гоникова¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов¹

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. По мере развития научных знаний об особенностях структуры и функциональных свойств кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровоток даже после снятия трансдермальной терапевтической системы (ТТС). **Целью** данной работы явилось установление наличия остаточного количества лекарственного вещества в коже животного после применения трансдермальной терапевтической системы. **Материалы и методы.** Для исследования выбраны две разработанные ранее ТТС, содержащие отечественные лекарственные субстанции: аминоксидигидрофалазиндион натрия (иммуномодулятор) и диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (антидот угарного газа). Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Для каждой субстанции было выполнено пять серий экспериментов: непосредственно после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после удаления лекарственной формы. Для определения остаточного количества лекарственных веществ в коже были использованы методы высокоэффективной жидкостной хроматографии и атомно-адсорбционного анализа. **Результаты.** В кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС аминоксидигидрофалазиндиона натрия в течение 24 часов, сразу после ее открепления присутствовало 0,516 мг лекарственного вещества. На протяжении последующих двух недель наблюдалось снижение содержания лекарственного вещества в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходило уже в первые 4 часа и составило 0,41 мг. В кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в течение 24 часов, сразу после ее открепления лекарственное вещество присутствовало в количестве примерно 1 мг. Через 4 часа после удаления ТТС количество активного вещества в коже практически не изменилось. Через одну и две недели количество антидота незначительно снижалось и составило ~0,7 мг и ~0,25 мг соответственно. **Заключение.** Полученные результаты по чрескожному введению аминоксидигидрофалазиндиона натрия показали, что кожа может выступать в качестве депо лекарственного вещества и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка такого эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, остаточное количество лекарственного вещества, кожа.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Corresponding author: Evgeniya Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

ON THE POSSIBILITY OF THERAPEUTIC ACTION AFTER TRANSDERMAL PATCH APPLICATION

E.G. Kuznetsova¹, O.M. Kuryleva¹, L.A. Salomatina¹, S.V. Kursakov², V.Yu. Belov^{1, 2}, Z.Z. Gonikova¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov¹

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

² Institute of Biomedical Science and Technology, Moscow, Russian Federation

Background. As scientific knowledge about the peculiarities of the structure and functional properties of the skin increased, it became clearer that during transdermal administration, drug may accumulate in the deep layers of the dermis and subsequently get diffused into the bloodstream even after the transdermal therapeutic system (TTS), also called transdermal patch, had been removed. **Objective:** to quantify active drug substances remaining in an animal skin after TTS application. **Materials and methods.** Two previously developed transdermal patches containing Russian-made drug substances were chosen for the study: aminodihydrophthalazinedione sodium (immunomodulator) and bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate (antidote for carbon monoxide). The study was performed on male Chinchilla rabbits weighing 2.5–3 kg. Five series of experiments were performed for each substance: immediately after removal of the patch, 4 hours later, at week 1, 2 and 3 after removal. High-performance liquid chromatography and atomic absorption spectroscopy methods were used to quantify residual drug substances left in the skin. **Results.** In the skin flap that was in contact with the aminodihydrophthalazinedione sodium TTS for 24 hours, 0.516 mg of the drug was detected immediately after removal of the patch. Over the next two weeks, the drug substance in the skin decreased with the immunomodulator significantly reducing to 0.41 mg in the first 4 hours. In the skin flap that had been in contact with zinc bis(1-vinylimidazole-N) diacetate for 24 hours, about 1 mg of the drug was present immediately after patch removal. Four hours after removal of the transdermal patch, the quantity of active substance in the skin remained practically unchanged. At week 1 and 2, the quantity of the antidote decreased slightly to ~0.7 mg and ~0.25 mg, respectively. **Conclusion.** For transdermal application of aminodihydrophthalazinedione sodium, the skin can act as a drug depot and prolong the effect of this drug even after the transdermal patch had been removed. No such effect was found in the case of bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate, which is apparently due to the different solubility of the drugs in the biotissue.

Keywords: transdermal therapeutic system, residual drug, skin.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из преимуществ трансдермальных терапевтических систем (ТТС) перед традиционными способами введения лекарственных веществ (ЛВ) считается немедленное прекращение действия препарата после удаления ТТС с кожи пациента, которое позволяет предотвратить развитие ряда побочных действий лекарственного вещества и избежать передозировки препарата [1, 2].

Однако по мере развития научных знаний об особенностях структуры и функциональных свойств кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровотоки даже после снятия ТТС. Например, фентанил, как липофильный препарат, хорошо всасывается в подкожно-жировую клетчатку и остается в ней почти сутки после удаления трансдермальной терапевтической системы с кожи пациента [3]. Других исследований последствий ТТС в открытой печати нами не обнаружено. Следует заметить, что данные, полученные при изучении остаточного количества лекарственного вещества в

коже после окончания его трансдермального введения, могут внести существенные изменения в схему применения ТТС.

Целью данной работы явилось установление наличия остаточного количества лекарственного вещества в коже животного после применения ТТС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования количества ЛВ в коже после прекращения аппликации трансдермальной терапевтической системы были выбраны две разработанные ранее ТТС [4, 5], содержащие отечественные лекарственные субстанции:

- 1) аминоксидифталазиндион натрия (торговое название Галавит, ООО «СЭЛВИМ»); молекулярная масса 206 Да;
- 2) диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (торговое название Ацизол, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского); молекулярная масса 372 Да.

Так как оба лекарственных вещества являются гидрофильными, то они вводились в ТТС в составе эмульсионных композиций «вода в масле». Такой подход связан с тем, что межклеточное пространство

эпидермального барьера, представленное сложной липидной смесью, является основным путем чрескожного проникновения для большинства соединений [6].

При изготовлении лабораторных образцов ТТС были использованы вспомогательные вещества и материалы, разрешенные к медицинскому применению.

В состав микроэмульсионных композиций с ЛВ входили следующие компоненты: вода очищенная (ФС 42-2620-97), 0,9% раствор натрия хлорида (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия), додецилсульфат натрия (AppliChem Panreac, Испания), масло 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 использовали эластичный микрогубчатый материал Foam tape 9773 (3М, США), сорбирующую основу ПАЛВ-01 (ООО «Группа компаний Пальма», Россия), пленку Skotchpak 9730 (3М, США).

Также были использованы следующие реактивы: этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (Sigma, США), ацетилцистеин (Sigma, США), папаин (Sigma, США), государственный стандартный образец водного раствора ионов цинка (ГСО 7837-2000), фильтры шприцевые (Agilent, cellulose acetate 0,45 μ m, 25 mm).

Оборудование, использованное в работе: диспергатор (Heidolph DIAX 900, Германия); ультразвуковой гомогенизатор (Heilscher UIS250V, Германия); весы аналитические (GH-200 AND, Япония); центрифуга (Hettich Rotina 38R, Германия); жидкостный хроматограф (Agilent 1200, США), снабженный УФ-детектором, автосамплером, дегазатором и термостатом колонок; мешалка с нагревом (IKA RT10, Германия); атомно-адсорбционный анализатор (Analyst A100, Perkin Elmer).

Методика проведения исследований

Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг.

Животные были получены из питомника ООО «КролИнфо». Производитель предоставил ветеринарное свидетельство последнего контроля здоровья. 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).

Аппликацию лабораторных образцов ТТС производили на предварительно выбритые участки кожи спины кролика у основания шеи.

Для каждой лекарственной субстанции было проведено пять серий экспериментов: исследование содержания ЛВ в коже сразу после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после удаления лекарственной формы. После того как кролики были выведены из эксперимента с использованием препаратов «Золетил 100» (Virbac Sante Animale, Франция) и «Рометар» (Bioveta, Чехия), забирали кожный лоскут с того места спины, где была наклеена лекарственная форма.

Методика определения остаточного количества лекарственных веществ в коже

Подкожно-жировую клетчатку (ПЖК) отделяли от дермы и все измельчали. Растворение кожи и подкожно-жировой клетчатки проводили отдельно при 60 °С и постоянном перемешивании в растворе 0,2 М фосфатного буфера с добавлением ЭДТА, ацетилцистеина и папаина.

Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в растворе определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Так как молекула ацизола содержит ион цинка ($C_{14}H_{18}N_4O_4Zn$), для построения калибровочной кривой использовали ГСО 7837-2000 водного раствора ионов цинка. Коэффициент пересчета концентрации цинка на концентрацию ЛВ составляет 5,7.

Количество аминодигидрофалазиндиона натрия в растворе определяли по разработанной нами ранее методике высокоэффективной жидкостной хроматографии [7].

Раствор кожи объемом 600 мкл вносили в центрифужную микропробирку вместимостью 2,0 мл, прибавляли 200 мкл 50% водного раствора (об.) трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 2 мин и центрифугировали со скоростью 6000 об/мин в течение 10 мин. 500 мкл надосадочной жидкости переносили в микровиалу объемом 1,5 мл, прибавляли 55 мкл 50% раствора (масс.) гидроксида калия и перемешивали.

Хроматографическое определение проводили в следующих условиях: хроматографическая колонка Mediterranean Sea 18, 25 $\times$ 0,46 см, 5 мкм (Teknokroma Analitica SA, Испания) с предколонкой размером 8 $\times$ 4 мм, заполненной тем же сорбентом. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0,015% водный раствор (об.) трифторуксусной кислоты, pH = 2,5 (15 : 85). Подвижную фазу предварительно фильтровали 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. Длина волны детектирования: 221 нм. Время удерживания: около 11,7 мин. Продолжительность хроматографирования: 16 мин. Нижний предел количественного определения аминодигидрофалазиндиона натрия: 50 нг/мл. Диапазон линейности методики: 50–2000 нг/мл.

Определение количества диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в ТТС после аппликации

После аппликации образцы ТТС разрезали на несколько частей, помещали в коническую колбу объемом 250 мл и заливали 150 мл дистиллированной воды. Извлечение ЛВ из ТТС проводили на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Повторяли данное извлечение еще 2 раза. Затем отфильтровывали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 1000 мл и доводили до метки дистиллированной водой. Далее полученный раствор разводили в соотношении 1 : 25. Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка определяли в растворах спектрофотометрическим методом в максимуме спектра поглощения 225 ± 2 нм, используя следующую формулу:

$$x = \frac{D_x \times m \times 25}{D_0},$$

где D_x – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность контрольного образца; m – масса диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка, взятая для приготовления контрольного образца, г; 25 – коэффициент разведения.

Для приготовления контрольного образца 0,015 г диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка помещали в мерную колбу объемом 1000 мл и доводили дистиллированной водой до метки.

Определение количества аминодигидрофалазиндиона натрия в ТТС после аппликации

После аппликации образцы ТТС разрезали на несколько частей и помещали в коническую колбу объемом 250 мл. Заливали 0,5% водно-спиртовым (1 : 1) раствором додецинсульфата натрия (150 мл). Высвобождение ЛВ в раствор проводили при температуре 60 °С и постоянном перемешивании на магнитной мешалке с нагревом в течение 1 часа 45 минут. Затем отфильтровывали раствор через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 500 мл. И повторяли данное извлечение еще 1 раз. Далее доводили объем в колбе до метки 0,5% водно-спиртовым (1 : 1) раствором додецинсульфата натрия. Количество аминодигидрофалазиндиона натрия определяли в растворах

спектрофотометрическим методом в максимуме спектра поглощения 294 ± 2 нм, используя формулу:

$$x = \frac{D_x \times 10 \times 500}{D_0},$$

где D_x – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность контрольного образца; 10 – концентрация контрольного раствора аминодигидрофалазиндиона натрия, мг/мл; 500 – объем испытуемого раствора, мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аппликация ТТС в каждой серии экспериментов длилась 24 часа. Количество лекарственного вещества в пластырях составляло 100 и 20 мг для антидота угарного газа и иммуномодулятора соответственно.

Для обеих исследуемых субстанций были проведены исследования количества лекарственного вещества, оставшегося в ТТС после открепления.

Так, количество иммуномодулятора в ТТС после аппликации составило $8,4 \pm 2,8$ мг. Следовательно, из пластыря за 24 часа эксперимента в кожу поступило ~11,6 мг ЛВ. По результатам изучения фармакокинетики аминодигидрофалазиндиона натрия в крови кролика при его чрескожном введении было установлено, что время выхода на плато концентрации лекарственного вещества на фармакокинетической кривой составило около 4 часов [7].

Нами было сделано предположение, что кожа может накапливать активное вещество, которое будет продолжать поступать в кровоток даже после снятия ТТС с кожи и может компенсировать временную задержку начала действия трансдермальной лекарственной формы. Таким образом, время, необходимое для достижения постоянной концентрации ЛВ в крови, должно быть учтено при замене пластыря в случае его длительного применения.

В табл. 1 представлено количество иммуномодулятора, содержащееся в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после удаления ТТС.

Как видно из таблицы, в кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после ее открепления присутствует 0,516 мг аминодигидрофалазиндиона натрия. На протяжении последующих двух недель наблюдается снижение содержания ЛВ в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходит уже в первые 4 часа и составляет 0,41 мг. Данная величина может быть терапевтически значимой в случае трансдермального введения, учитывая небольшую суточную дозу препарата Галавит® (25 мг, перорально) [8].

Таблица 1

Количество аминодигидрофталазиндиона натрия в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после открепления ТТС

Quantity of residual aminodihydrophthalazinedione sodium in the skin and subcutaneous tissue of rabbits at different times after removal of the transdermal patch

Объект исследования	Количество лекарственного вещества после открепления ТТС (мг)			
	Сразу (n = 3)	Через 4 часа (n = 3)	Через 1 неделю (n = 3)	Через 2 недели (n = 2)
Кожа	0,51 ± 0,02	0,10 ± 0,002	0,013 ± 0,005	0,0021 ± 0,0004
ПЖК	0,006 ± 0,003	0,005 ± 0,002	0,005 ± 0,001	0,0013 ± 0,0005

Таблица 2

Остаточное количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после открепления ТТС

Quantity of residual bis(1-vinylimidazole-N) zinc diacetate in the skin and subcutaneous tissue of rabbits at different times after removal of the transdermal patch

Объект исследования	Количество лекарственного вещества после открепления ТТС (мг)			
	Сразу (n = 3)	Через 4 часа (n = 3)	Через 1 неделю (n = 3)	Через 2 недели (n = 2)
Кожа	0,92 ± 0,01	0,89 ± 0,03	0,63 ± 0,02	0,19 ± 0,05
ПЖК	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,08	0,04 ± 0,03

Результаты, полученные в ходе исследования содержания иммуномодулятора в коже, необходимо принимать во внимание при разработке схемы применения ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия.

Аналогичная серия экспериментов была проведена для ТТС с антидотом угарного газа. Количество активного вещества в ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка после аппликации у кролика составило 28,1 ± 4,3 мг. Таким образом, из лекарственной формы поступило в кожу около 70 мг. При этом в каждом лоскуте, контактировавшем с ТТС 24 часа, сразу после ее открепления активное вещество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка присутствовало в количестве примерно 1 мг (табл. 2).

Через 4 часа после удаления ТТС количество лекарственного вещества в коже и подкожно-жировой клетчатке практически не изменилось, в отличие от результата, полученного в ту же временную точку

исследования кожи после аппликации ТТС иммуномодулятора. Через одну и две недели количество антидота незначительно снижалось и составило ~0,7 мг и ~0,25 мг соответственно. Таким образом, количество выводимого из кожи активного вещества в неделю, равное 0,3–0,4 мг, является ничтожно малым в сравнении с необходимой суточной дозой препарата (120 мг перорально) и не может оказывать значимого терапевтического действия [9].

Через 3 недели после открепления трансдермальной терапевтической системы для обоих ЛВ количество активного вещества в коже было на уровне нижнего предела чувствительности используемых количественных методов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были проведены исследования остаточного количества иммуномодулятора и антидота угарного газа в коже животного и в трансдермальных терапевтических системах после 24-часовой аппликации. Полученные результаты по чрескожному введению аминодигидрофталазиндиона натрия показали, что кожа может являться депо ЛВ и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС, компенсируя временную задержку начала действия следующего пластыря. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка подобного эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

Таким образом, при проведении доклинических исследований трансдермальных систем доставки при разработке схемы применения лекарственной формы необходимо учитывать возможное накопление лекарственного вещества в слоях кожи в концентрациях, оказывающих терапевтическое действие.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Варпаховская И. Новые системы доставки лекарственных средств. *Ремедиум*. 1999; 2: 62–70. *Varpahovskaya I. Novye sistemy dostavki lekarstvennykh sredstv. Remedium*. 1999; 2: 62–70.
2. Лосенкова СО. Трансдермальные терапевтические системы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71 (6): 54–57. *Losenkova SO. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008; 71 (6): 54–57. doi: 10.30906/0869-2092-2008-71-6-54-57.
3. Pro-palliativ.ru [Internet]. Савва Н. Фентанил и фентаниловый пластырь в паллиативной практике детского обезбоживания [опубликовано 31 августа 2018]. Доступно: <https://pro-palliativ.ru/blog/fentanyl>

- i-fentanilovyj-plastyr-v-palliativnoj-praktike-detskogo-obezbolivaniya. Savva N. Fentanil i fentanilovyj plastyr' v palliativnoj praktike detskogo obezbolivaniya [opublikovano 31 avgusta 2018]. Dostupno: <https://pro-palliativ.ru/blog/fentanil-i-fentanilovyj-plastyr-v-palliativnoj-praktike-detskogo-obezbolivaniya>.
4. Севастьянов ВИ, Саломатина ЛА, Кузнецова ЕГ, Серегина МВ, Басок ЮБ. Трансдермальная лекарственная форма ацизола – антидота угарного газа. *Перспективные материалы*. 2008; 6: 55–59. Sevast'yanov VI, Salomatina LA, Kuznecova EG, Seregina MV, Basok YB. Transdermal'naya lekarstvennaya forma acizola – antidota ugarного газа. *Perspektivnye materialy*. 2008; 6: 55–59.
 5. 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'yanov 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.
 6. El Maghrabya GM, Barryc BW, Williamsd AC. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2008; 34: 203–222. doi: 10.1016/j.ejps.2008.05.002.
 7. Кузнецова ЕГ, Курылева ОМ, Саломатина ЛА, Курсаков СВ, Гоникова ЗЗ, Никольская АО, Севастьянов ВИ. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит®. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 114–121. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Kursakov SV, Gonikova ZZ, Nikol'skaya AO, Sevast'yanov VI. Sravnitel'nyj analiz farmakokineticheskikh parametrov transdermal'nogo i vnutrimyshechnogo vvedenij preparata Galavit®. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021; 23 (2): 114–121. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121.
 8. Vidal.ru [Internet]. Галавит® (Galavit): инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Доступно: https://www.vidal.ru/drugs/galavit__44378. Galavit® (Galavit): instrukciya po primeneniyu. Spravochnik lekarstvennyh sredstv Vidal. Dostupno: https://www.vidal.ru/drugs/galavit__44378.
 9. Vidal.ru [Internet]. Ацизол® (Acyzol): инструкция по применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Доступно: https://www.vidal.ru/drugs/acyzol__28650. Acizol® (Acyzol): instrukciya po primeneniyu. Spravochnik lekarstvennyh sredstv Vidal. Dostupno: https://www.vidal.ru/drugs/acyzol__28650.
- Статья поступила в редакцию 4.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 4.04.2022*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

А.А. Жариков¹, Д.А. Сайдулаев¹, 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

Ожирение – это современная «эпидемия» не только среди населения в целом, но и среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требуется выполнение трансплантации почки. Целью данного обзора литературы является анализ проведенных мировых исследований по изучению хирургических методов коррекции морбидного ожирения и возможности их использования у больных с терминальной стадией хронической болезни почек при подготовке к трансплантации почки.

Ключевые слова: морбидное ожирение, трансплантация почки, бариатрическая операция.

EFFICACY OF SURGICAL TECHNIQUES FOR MORBID OBESITY AND THEIR POTENTIALS IN END-STAGE RENAL DISEASE IN PREPARATION FOR KIDNEY TRANSPLANTATION

A.A. Zharikov¹, D.A. Saydulaev¹, 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

Obesity is a modern «epidemic» not only in the general population but also among patients with end-stage renal disease (ESRD) who require kidney transplantation (KTx). The objective of this literature review is to analyze global studies on surgical methods of treating morbid obesity and their potentials in ESRD patients in preparation for KTx.

Keywords: morbid obesity, kidney transplantation, bariatric surgery.

Ожирение (определение Всемирной организацией здравоохранения) – аномальное или чрезмерное накопление жировых отложений, для его классификации используют значение рассчитываемого индекса массы тела (ИМТ) (отношение простого индекса массы тела к росту): 30,0–34,9 кг/м² (ожирение I класса), 35,0–39,9 кг/м² (ожирение II класса) и ≥40 кг/м² (ожирение III класса). За последние три десятилетия количество взрослых людей с избыточной массой

тела (ИМТ ≥25 кг/м²) и ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) во всем мире существенно увеличилось [1]. Классификация ИМТ, несмотря на то что является несовершенным инструментом для определения ожирения, в настоящее время наиболее широко используется в клинической практике [2]. Ограничение ИМТ связано с тем, что не учитываются важные демографические данные пациентов: возраст и этническая принадлежность, процентное содержание и состав

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

(подкожный или висцеральный) жировой ткани и мышечной массы [3, 4]. Несмотря на эти ограничения, вполне вероятно, что ИМТ будет по-прежнему использоваться как часть диагностики при отборе кандидата на трансплантацию почки. Он легко рассчитывается по весу и росту, его можно легко регистрировать и отслеживать с течением времени, он хорошо зарекомендовал себя в клинической практике и, безусловно, является наиболее широко используемым антропометрическим параметром измерения массы тела [5].

Фактически ожирение является независимым фактором риска хронического заболевания почек, а два наиболее частых сопутствующих заболевания, связанных с ожирением, – артериальная гипертония и сахарный диабет – могут являться одной из основных причин почечной недостаточности и представляют собой серьезную проблему для отбора кандидатов, ведения листа ожидания и прогнозирования результатов до и после трансплантации [6, 7]. Связь между повышенной массой тела и терминальной почечной недостаточностью сложна и парадоксальна. Учитывая доказательства чрезвычайно неблагоприятного влияния ожирения на различные патологические процессы, представляется парадоксальным наличие стойкой ассоциации ожирения с более низкой смертностью у пациентов с тяжелой ХБП и терминальной почечной недостаточностью. Было показано, что как минимум некоторые положительные эффекты, связанные с повышенным ИМТ, объясняются наличием более высокой мышечной массы. Тем не менее имеются доказательства, свидетельствующие, что увеличение количества жировой ткани, особенно подкожной (невисцеральной), также может быть ассоциировано с лучшими исходами у пациентов. В этой связи предпринимаемые ограничения белково-энергетической ценности диеты могут приводить к повышению смертности, что необходимо учитывать при ведении потенциальных реципиентов трансплантата почки.

Считается, что ИМТ ≥ 35 обычно является относительным противопоказанием к трансплантации почки из-за неблагоприятных исходов, включая послеоперационные осложнения, более высокие показатели впервые возникшего диабета после трансплантации (NODAT), отсроченную функцию трансплантата и/или получение первично не функционирующего трансплантата [8]. Пациенты с ожирением, находящиеся на гемодиализе, несмотря на терапевтические возможности снижения массы тела, исключаются из списка ожидания, возможности выполнения трансплантации почки и полноценной жизни у них ограничены [9].

КРАТКОСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Трансплантация почки улучшает выживаемость у реципиентов с ожирением по сравнению с лечением программным гемодиализом. Однако избыточная масса тела, присутствующая у реципиентов почечного трансплантата, сопровождается повышенной частотой отсроченной функции и острого отторжения, риском потери трансплантата, хирургическими осложнениями и длительным периодом госпитализации [2, 10].

В 2014 году в метаанализе Nicoletto et al. проанализировали результаты исследований по трансплантации почки пациентам с ожирением и без такового, а именно наличие отсроченной функции трансплантата, острого отторжения, выживаемость трансплантата и/или пациента через 1 или 5 лет после трансплантации и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Был проведен анализ 21 исследования с участием 9296 пациентов. Пришли к выводу, что предтрансплантационное ожирение связано с относительным риском отсроченной функции трансплантата; однако никакой связи обнаружено не было между ожирением и острым отторжением трансплантата [11]. По сообщениям авторов, возможные объяснения этого распределения могут быть связаны с крупными изменениями и достижениями в иммуносупрессивной терапии вместе с улучшенным хирургическим и клиническим ведением пациентов с ожирением и профилактикой их осложнений (например, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и др.).

Еще в один метаанализ Lafranca et al. включили 56 исследований и 5526 пациентов, которые были разделены на тех, у кого был высокий ИМТ (>30 кг/м²) и низкий ИМТ (<30 кг/м²). Основными анализируемыми исходами были выживаемость (выживаемость пациентов, выживаемость трансплантата, смертность), результаты почечной функции (отсроченная функция трансплантата и острое отторжение) и метаболические состояния (впервые возникший диабет после трансплантации и гипертония). Другие исходы были связаны с инфекцией и хирургическим вмешательством (продолжительность операции, продолжительность пребывания в больнице, инфекция раны, послеоперационная грыжа, расхождение раны и другие побочные эффекты). Эта последняя группа представляет особый интерес, потому что в исследовании показано больше хирургических осложнений у пациентов с ожирением, чем у пациентов без ожирения [2]. У реципиентов трансплантата почки с ИМТ >30 кг/м² наблюдалась

худшая выживаемость трансплантата и пациента в течение трех лет после трансплантации; пагубное влияние более высокого ИМТ на функцию почек также проявлялось в том, что частота отсроченной функции трансплантата и острого отторжения была выше у пациентов с большим значением ИМТ [12]. Частота встречаемости впервые возникшего диабета и артериальной гипертензии выше у пациентов с ожирением. Наконец, что касается хирургических результатов, пациенты с низким ИМТ показывают значительно меньшее количество осложнений; единственными исключениями являются лимфоцеле и гематомы – возможно, потому, что эти два состояния не обязательно зависят от ИМТ, как наблюдали сами авторы. Тем не менее, несмотря на худшие результаты у пациентов с высоким ИМТ, трансплантация остается наиболее эффективным подходом для пациентов с ХБП, однако следует рекомендовать снижение массы тела перед трансплантацией [2].

Naik et al. провели ретроспективный анализ в 2016 году, чтобы выяснить влияние ожирения на выживаемость аллотрансплантата у реципиентов, впервые перенесших трансплантацию почки [13]. Результаты показали независимую ступенчатую связь между более высоким ИМТ и совокупной частотой дисфункции и общей потерей трансплантата. Авторы предположили, что, несмотря на доказательства положительного эффекта трансплантации у пациентов с высоким ИМТ, хирургические и клинические тактики лечения должны приниматься с осторожностью. Наблюдения в течение 1 года не показали ухудшения результатов у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и без ожирения. Другое исследование также не продемонстрировало разницы в показателях впервые возникшего диабета или потери аллотрансплантата, хотя у пациентов с избыточным весом и ожирением скорость клубочковой фильтрации была ниже через 3 и 6 месяцев после трансплантации [14].

При ожирении оперативное вмешательство более длительное, и увеличивается период тепловой ишемии трансплантата, что является фактором риска отсроченной функции трансплантата [15]. Избыточный вес находится в тесной связи с высокой активностью симпатической нервной системы, что приводит к сужению сосудов почек [16]. Более того, быстрое введение ингибиторов кальциневрина после трансплантации, возможно, в более высоких дозах при избыточном весе или ожирении, может усугубить сужение сосудов и еще больше ухудшить перфузию трансплантата, увеличивая риск развития его отсроченной функции. Другое возможное объяснение – связь между ожирением и повышенной протромботической активностью и эндотелиальной

дисфункцией [17]. Жировая масса тела, в частности центральное ожирение, связано с более высокими уровнями образования тромбина [18], что является фактором риска венозной тромбоэмболии [19]. Повышенная протромботическая активность и эндотелиальная дисфункция могут способствовать риску микротромбоза трансплантата, который сам по себе может играть важную роль в отсроченной функции трансплантата [20].

В последнее десятилетие исследования показали, что роботизированная трансплантация почки позволяет выполнять операции по трансплантации у пациентов с чрезвычайно высоким ИМТ. Garcia-Roca et al. сообщили, что 52,8% процедур среди кандидатов на трансплантацию с ИМТ 45 кг/м² были выполнены с помощью роботизированной техники [21]. Эта процедура связана с серьезными экономическими затратами, но первоначальные результаты показывают менее сильную послеоперационную боль и меньшее количество раневых осложнений, таких как инфекции в области хирургического вмешательства и грыжа. Эти результаты могут быть особенно полезны для пациентов с ожирением в отношении общих затрат и повторной госпитализации.

Таким образом, более высокий ИМТ создает больше проблем с точки зрения периоперационных, краткосрочных и долгосрочных результатов у пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, особенно в отношении повышенного риска отсроченной функции трансплантата и его потери. Вероятно, существуют три причины повышенного риска: иммуносупрессия, субклиническое провоспалительное состояние, хорошо известное для пациентов с высоким ИМТ, а также и более высокая частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Повышенная частота осложнений и субоптимальных исходов у пациентов с ожирением и патологическим ожирением, перенесших трансплантацию почки, заставила многие центры отказывать пациентам с ИМТ от 30 до 40 кг/м² [22]. В этой ситуации потеря массы тела становится неизбежной, чтобы иметь право на трансплантацию почки, однако независимо от правил, которым следует каждая клиника, стоит настоятельно рекомендовать потерю массы тела перед трансплантацией, чтобы ускорить постановку в лист ожидания и улучшить хирургические и почечные исходы у лиц с ожирением и ХБП [23]. Для достижения этого результата доступны две основные стратегии:

консервативная, включающая в основном диету и упражнения, и более агрессивная, связанная с хирургической коррекцией. Консервативный подход был предпочтительным в течение многих лет из-за его более низкой стоимости и меньшей травматичности. Кандидатам на пересадку почки рекомендовали как можно скорее обратиться к диетологу с регулярным наблюдением за вариацией массы тела. Рекомендации по питанию были строго индивидуальными и включали планы питания, упражнений для достижения конкретных целей. Возможная начальная стратегия терапии для похудения состояла в рекомендации снизить массу тела примерно на 10% от исходного, с потерей веса от 1 до 2 кг в месяц [24]. Поведенческие вмешательства, направленные как на диету, так и на физическую активность, показывают небольшие, но значительные преимущества в поддержании потери массы тела, однако значительное число пациентов не может достичь целевого веса либо из-за их плохого соблюдения, либо из-за неадекватных терапевтических планов [25].

Первой проблемой, с которой придется столкнуться при таком консервативном подходе, является высокий уровень исключений в ходе последующего наблюдения за пациентами с ожирением, приверженными диете и физическим упражнениям. Еще одна серьезная проблема заключается в том, что, несмотря на обнадеживающую первоначальную реакцию с точки зрения потери массы тела, долгосрочные результаты все еще являются предметом дискуссий, поскольку восстановление веса у разных пациентов происходит с разной скоростью.

В этом смысле бариатрическая хирургия оказалась высокоэффективным методом для снижения веса по сравнению с терапевтическими методами похудения [26]. Было обнаружено, что эти операции могут безопасно выполняться в том числе и у диализных пациентов [27]. Стремясь преодолеть патологическое ожирение как барьер для трансплантации почки, разрабатывается двухэтапный подход к данным кандидатам на трансплантацию почки. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, подходящим для трансплантации почки, но с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, сначала проводят бариатрическую операцию. После стойкой потери веса пациенты проходят повторное обследование и затем включаются в лист ожидания на трансплантацию почки.

В хирургии желудка разработано и внедрено множество оперативных способов лечения, при этом резекционные методы занимают ведущее место [28].

В конце 1970-х годов был разработан обходной желудочный анастомоз, который впоследствии был преобразован в анастомоз Roux-en-Y (Ру). Было обнаружено, что эта процедура дает потерю веса, экви-

валентную первой методике, но с гораздо меньшим риском осложнений. Рукавная гастрэктомия долгое время являлась лишь составной частью операции билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau. В начале 2000-х годов M. Gagner et al. (США) решили провести билиопанкреатическое шунтирование в два этапа у тяжелых пациентов со сверхожирением: первый – рукавная гастрэктомия, а уже после снижения массы тела и улучшения состояния пациентов планировали провести второй – кишечный этап [29]. Оказалось, что для некоторых пациентов первого этапа оказалось вполне достаточно для достижения желаемой потери массы тела [29]. Оперативное вмешательство выполняется лапароскопическим доступом, что снижает травматичность и способствует ранней послеоперационной реабилитации пациента. Со временем лапароскопическая рукавная гастрэктомия (ЛРГ) была адаптирована как самостоятельная процедура для снижения веса. В настоящее время это наиболее часто выполняемая бариатрическая процедура в мире [30, 31].

Результаты долгосрочных наблюдений продемонстрировали ее аналогичную эффективность в снижении веса, позволяя пациентам сбросить 80% избыточной массы тела в течение первого года после операции [32–34], в разрешении сопутствующих заболеваний, а также в показателях смертности и заболеваемости по сравнению с желудочным обходным анастомозом по Ру, признанным «золотым стандартом» бариатрической хирургии.

Таким образом, бариатрические операции можно разделить на три категории.

1. Операции с нарушением всасывания. Эти процедуры создают искусственное анатомическое изменение, которое обходит часть тонкой кишки с эффектом уменьшения количества питательных веществ и калорий, поглощаемых человеком. Билиопанкреатическое отведение с дуоденальным мешком или без него является типичным видом процедур мальабсорбции.
2. Ограничительные операции. Цель этих процедур состоит в том, чтобы уменьшить количество потребляемой пищи путем обратимого или необратимого, фиксированного или регулируемого изменения размера желудка, оставляя меньше места для еды и создавая у пациентов быстрое чувство сытости. Основными ограничительными процедурами являются установка регулируемого лапароскопического бандажа для желудка, выполнение лапароскопической рукавной гастрэктомии и установка внутрижелудочного баллона [35].
3. Смешанные операции. Эти вмешательства включают как ограничительные, так и мальабсорбирующие методы (обычно уменьшение размера

желудка и обходное анастомозирование тонкой кишки соответственно) [36]. Типичной смешанной процедурой является обходной желудочный анастомоз по Ру.

Бариатрические операции могут выполняться из традиционного хирургического доступа, с применением лапароскопии или робототехники.

Все вышеуказанные подходы имеют преимущества и недостатки. Достаточно подчеркнуть, что чистая процедура мальабсорбции связана с важными фармакокинетическими последствиями, поскольку целостность кишечного тракта важна как для питательных веществ, так и для абсорбции препарата. Простая операция по поводу мальабсорбции вряд ли должна рассматриваться в предтрансплантационном обследовании пациентов с ожирением [37]. Однако результаты неоднозначны. Также сообщалось о некоторых ограничительных процедурах, таких как лапароскопическое желудочное бандажирование [38], что, возможно, связано с более высокой вероятностью эрозии и смещения желудочного бандажа у пациентов с ослабленным иммунитетом [39]. Хотя сообщалось о различных бариатрических подходах к ведению пациентов после трансплантации [40], наиболее распространенными являются два типа: лапароскопическая рукавная гастрэктомия и обходной желудочный анастомоз по Ру. По частоте выполнения в России продольная резекция желудка вышла на лидирующие позиции среди бариатрических операций [41].

Thomas et al. опубликовали одноцентровый ретроспективный анализ о клинических результатах техники обходного желудочного анастомоза по Ру у 33 пациентов с ХБП до трансплантации почки со средним ИМТ $43,5 \pm 0,7$ кг/м² [42]. Авторы установили, что 87% пациентов с использованием обходного желудочного анастомоза по Ру смогли достичь ИМТ <35 кг/м², в периоперационном периоде уровень смертности составил 0%, улучшился обмен веществ при диабете и гипертонии. Эти достижения позволили выполнить пациентам трансплантацию почки. Однако результаты после трансплантации показали, что пациенты, которые ранее подвергались использованию обходного желудочного анастомоза по Ру, имели более высокую частоту подтвержденного биопсией острого отторжения, чем пациенты в контрольной группе, и это согласуется с тем фактом, что у этих пациентов был более низкий минимальный уровень ингибиторов кальциневрина. Это может быть связано с механизмом обходного желудочного анастомоза по Ру – в снижении поглощающей способности кишечного тракта, обходной желудочный анастомоз по Ру также отрицательно влияет на биодоступность иммунодепрессантов [43]. Проблема,

связанная с фармакокинетикой, не присутствует в другом основном типе бариатрической хирургии для кандидатов на пересадку почки, а именно лапароскопической рукавной резекции, потому что это ограничительная процедура, в основном влияющая на размер желудка.

В 2018 году Kim et al. опубликовали ретроспективный анализ, проведенный в одном центре, в котором сравнивали результаты до и после трансплантации у пациентов после выполнения рукавной резекции. Результаты лапароскопической рукавной резекции 20 пациентов с ХБП были лучше по сравнению с контрольной группой с аналогичным ИМТ, без лапароскопической рукавной резекции [44]. Средний ИМТ пролеченных пациентов до бариатрической хирургии был $41,5$ кг/м², снизился до $32,3$ кг/м² до трансплантации почки и сохранялся далее; частота 30-дневной повторной госпитализации, осложнений и смертности после лапароскопической рукавной резекции составила 0%. Помимо потери массы тела некоторые другие положительные эффекты бариатрической хирургии также очевидны, особенно при высоком артериальном давлении. Наблюдения показали, что после трансплантации почки пациенты, перенесшие лапароскопическую рукавную резекцию, имели более низкие показатели впервые возникшего сахарного диабета, отсроченной функции трансплантата и других часто встречающихся осложнений у пациентов с ожирением, перенесших трансплантацию [44]. Кроме того, общий послеоперационный период этих пациентов существенно не отличался от такового у пациентов в контрольной группе.

Частота серьезных осложнений после лапароскопической рукавной резекции желудка составляет от 0 до 6% [45–47]. Ранние осложнения включают подтекание из области резекции, кровотечение, симптоматический стеноз, тромбоэмболии легочной артерии, включая особый риск портomesентериального венозного тромбоза и обезвоживания. Поздние осложнения включают стриктуру, восстановление массы тела и недоедание [45, 47, 48].

Таким образом, пациенты с патологическим ожирением представляют собой многопрофильную проблему и считались до недавнего времени неоперабельными из-за таких ограничений. Результаты исследований показывают, что бариатрические хирургические процедуры, по-видимому, эффективны для устранения последствий патологического ожирения до трансплантации почки и что они могут улучшить доступ к хирургическому полю. Таким образом, лапароскопическая рукавная резекция рекомендуется как выполняемая процедура и процедура первого выбора для кандидатов на трансплантацию с высоким ИМТ.

ДОСТУПНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХБП ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ

Результаты проведенных метаанализов подтверждают более высокую эффективность бариатрической хирургии по сравнению с нехирургической терапией в достижении устойчивой потери массы тела у пациентов с ожирением в общей популяции, и в том числе у потенциальных реципиентов почечного трансплантата [49–50]. В 1996 году Marterre et al. впервые описали открытый обходной желудочный анастомоз трем реципиентам трансплантата почки с ожирением через 6–8 лет после трансплантации и сообщили о значительном снижении массы тела, гипертонии, посттрансплантационного сахарного диабета и гиперлипидемии [51]. С тех пор успешная трансплантация почки после операций по поводу коррекции массы тела напрямую ассоциируется с улучшением выживаемости и качества жизни по сравнению с диализом [52]. Морбидное ожирение по-прежнему остается значительным препятствием для трансплантации почки из-за неоптимальных исходов после операции. В соответствии с выводами Segev et al. пациенты с ожирением реже получали трансплантат от умершего донора после внесения в лист ожидания и дольше находились в режиме ожидания [53]. Gill et al. опубликовали ретроспективный анализ 702 456 пациентов с ХБП в возрасте 18–70 лет (в период с 1995-го по 2007 год), где обнаружили, что ожирение влияет на многие взаимосвязанные аспекты практики трансплантации, включая отбор кандидатов, прогнозирование результатов до и после трансплантации и ведение листа ожидания [54].

В последнее время с помощью лапароскопической резекции желудка пациенты с ХБП все-таки смогли добиться значительной потери массы тела и получить право на трансплантацию. В исследованиях Y. Kim et al. были отмечены значительные улучшения в отношении сахарного диабета 2-го типа, гипертонии и отсроченной функции трансплантата и впервые возникшего диабета после трансплантации у пациентов с лапароскопической резекцией желудка по сравнению с реципиентами почек без такового [44]. Об улучшении сопутствующих состояний, таких как диабет, гипертония и почечная функция, сообщалось в трех исследованиях [32, 55, 56].

Dziodzio et al. опубликовали обзор бариатрической хирургии у пациентов с ХБП до трансплантации и обнаружили только 8 ретроспективных исследований с участием 154 пациентов. Эти авторы зафиксировали потерю массы тела во всех опубликованных сериях (диапазон потери массы тела 21–68%) и отметили, что желудочное шунтирование было наиболее эффективной процедурой (процент потери веса 64,3 против

48,9% после лапароскопической резекции желудка). Общая смертность составила 4,2% для пациентов с желудочным шунтированием и 3,9% для пациентов с лапароскопической резекцией желудка [32].

Согласно E.K. Hoogeveen et al., у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности с патологическим ожирением после лапароскопической рукавной гастрэктомии перед трансплантацией почки улучшаются исходы после трансплантации [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия ожирение среди населения в целом достигло пандемических масштабов, и как следствие, это сказывается на росте популяции пациентов с ХБП, нуждающихся в трансплантации почки и одновременно страдающих ожирением. В литературе достаточно доказательств, чтобы утверждать, что ожирение представляет собой фактор риска хирургических осложнений, но не является противопоказанием для трансплантации почки. Результаты могут быть значительно улучшены за счет применения мультидисциплинарных и мультимодальных стратегий лечения. Современные технологии с минимально инвазивными методами, в основном с использованием роботизированной и лапароскопических техник, позволяют резко снизить частоту хирургических осложнений с сопоставимыми показателями трансплантата и выживаемости пациентов с популяцией без ожирения.

Бариатрическая хирургия является современным методом лечения ожирения и связанных с ним состояний, но ее использование у пациентов с тяжелой формой ХБП остается ограниченным из-за опасности развития тяжелых послеоперационных осложнений [4]. Однако быстрая и стойкая потеря избыточной массы тела может способствовать значительному уменьшению артериального давления, компенсации уровня сахара крови, что окажет влияние на эффективность проведения процедур заместительной почечной терапии, снижение частоты и тяжести сахарного диабета [59, 60]. Это приведет к более раннему включению пациента с терминальной ХПН в лист ожидания и повысит выживаемость после трансплантации почки вследствие лучшей функции почечного трансплантата и меньшего процента его отторжения. В связи с этим хирургическую коррекцию ожирения стоит рассматривать как промежуточный этап подготовки к трансплантации почки [33]. Одним из малоинвазивных методов лечения морбидного ожирения у больных с терминальной ХПН может явиться лапароскопическая рукавная гастрэктомия (слив-резекция желудка), результаты которой продемонстрировали эффективность и безопасность в абдоминальной хирургии, хотя дефицит питательных веществ остается проблемой в этой ситуации [61]. В целом эти операции, по-видимому, не оказывают

неблагоприятного воздействия на абсорбцию иммуносупрессивных препаратов [62].

Таким образом, исследования по использованию метода лапароскопической редукции объема желудка у пациентов с терминальной ХПН являются актуальными, и их изучение позволит в дальнейшем повысить доступность трансплантологической помощи пациентам с избыточной массой тела, имевшим ранее относительные противопоказания к выполнению оперативных вмешательств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 2287–2323.
2. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D, Schnitzler MA, Brennan DC, Tuttle-Newhall JE. Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation? *Am J Nephrol*. 2012; 36: 575–586.
3. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002; 73: 70–74.
4. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE et al. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 349–55.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2224.
6. Stenvinkel P, Ikizler TA, Mallamaci F et al. Obesity and nephrology: results of a knowledge and practice pattern survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: iv99.
7. Abramowitz MK, Sharma D, Folkert VW. Hidden obesity in dialysis patients: clinical implications. *Semin Dial*. 2016; 29: 391.
8. Postorino M, Marino C, Tripepi G et al. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1265.
9. Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барбараш ОЛ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5–66. Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66.
10. Верткин АЛ, Скотников АС. Коморбидность. *Лечащий врач*. 2013; 6: 66–9. Vertkin AL, Skotnikov AS. Komorbidnost'. *Lechashchiy vrach*. 2013; 6: 66–69.
11. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S et al. The evaluation or renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001; 1 (suppl 2): 3–95.
12. Kuo JH, Wong MS, Perez RV, Li CS, Lin TC, Troppmann C. Renal transplant wound complications in the modern era of obesity. *J Surg Res*. 2012; 173 (2): 216–223.
13. Lynch RJ, Ranney DN, Shijie C, Lee DS, Samala N, Englesbe MJ. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. *Ann Surg*. 2009; 250 (6): 1014–1020.
14. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015; 13: 111.
15. Nicoletto BB, Fonseca NKO, Manfro RC et al. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and 14 Journal of International Medical Research 0(0) meta-analysis. *Transplantation*. 2014; 98: 167–176.
16. Kanthawar P, Mei X, Daily MF et al. Kidney transplant outcomes in the super obese: a national study from the UNOS dataset. *World J Surg*. 2016; 40: 2808–2815.
17. Naik AS, Sakhuja A, Cibrik DM et al. The impact of obesity on allograft failure after kidney transplantation: a competing risks analysis. *Transplantation*. 2016; 100: 1963–1969.
18. Bellini MI, Koutrotsos K, Galliford J et al. One-year outcomes of a cohort of renal transplant patients related to BMI in a steroid-sparing Regimen. *Transplant Direct*. 2017; 3 (12): e330.
19. Olarte IG, Hawasli A. Kidney transplant complications and obesity. *Am J Surg*. 2009; 197: 424–426.
20. Sharma AK, Tolani SL, Rathil GL et al. Evaluation of factors causing delayed graft function in live related donor renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21: 242–245.
21. Lambert E, Sari CI, Dawood T et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010; 56: 351–358.
22. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH et al. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33: 223–233.
23. Ay L, Kopp HP, Brix JM et al. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 759–765.
24. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005; 118: 978–980.
25. McCall SJ, Tuttle-Newhall JE, Howell DN et al. Prognostic significance of microvascular thrombosis in donor kidney allograft biopsies. *Transplantation*. 2003; 75: 1847–1852.
26. Garcia-Roca R, Garcia-Aroz S, Tzvetanov I et al. Single center experience with robotic kidney transplantation for recipients with BMI of 40 kg/m² or greater: a comparison

- son with the UNOS Registry. *Transplantation*. 2017; 101 (1): 191–196.
27. *Potluri K and Hou S*. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 143–156.
 28. *Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA and Kaplan B*. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002; 73 (1): 70–74.
 29. *Chadban S, Chan M, Fry K et al*. The CARL guidelines. Nutritional management of overweight and obesity in adult kidney transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15: S52–S55.
 30. *Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A et al*. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014; 348: g2646.
 31. *Curioni CC, Lourenco PM*. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29: 1168–1174.
 32. *Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al*. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292 (14): 1724–1737.
 33. *Alexander JW, Goodman H*. Gastric bypass in chronic renal failure and renal transplant. *Nutr Clin Pract*. 2007; 22 (1): 16–21.
 34. *Сажин ВП, Климов ДЕ, Бронштейн ПГ, Наумов ИА*. Эволюция подходов к лечению перфоративных гастродуоденальных язв. *Эндоскопическая хирургия*. 2004; 4: 32–35. *Sazhin VP, Klimov DE, Bronshtein PG, Naumov IA*. Evolyuciya podhodov k lecheniyu perforativnyh gastroduodenal'nyh yazv. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2004; 4: 32–35.
 35. *Hess DS, Hess DW*. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg*. 1998; 8: 267–282.
 36. *Ali M, Chaar ME, Ghiassi S et al*. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13: 1652–1657.
 37. *Esteban Varela J, Nguyen NT*. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads the U.S. utilization of bariatric surgery at academic medical centers. *Surg Obes Relat Dis*. 2015; 11: 987e90.
 38. *Angrisani L, Santonicola A, Iovino P et al*. Bariatric surgery world-wide 2013. *Obes Surg*. 2015; 25 (10): 1822–1832.
 39. *Затевахин ИИ, Лядов КВ, Пасечник ИИ*. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Fast track. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 208. *Zatevakhin II, Lyadov KV, Pasechnik IN*. Programma uskorennoy vyzdorovleniya hirurgicheskikh bol'nyh. Fast track. М.: GEOTAR-Media, 2017. 208.
 40. *Затевахин ИИ, Пасечник ИИ, Губайдуллин РР и др*. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Ч. 1. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2015; 9: 4–8. *Zatevakhin II, Pasechnik IN, Gubaiyullin RR et al*. Uskorennoe vosstanovlenie posle hirurgicheskikh operaciï: mul'tidisciplinarnaya problema. Ch. 1. *Hirurgiya. Zhurn. im. N.I. Pirogova*. 2015; 9: 4–8.
 41. *Пасечник ИИ, Назаренко АГ, Губайдуллин РР и др*. Современные подходы к ускоренному восстановлению после хирургических вмешательств. *Анестезиол. и реаниматол. Мед реабилитация*. 2015; 15 (116) – 16 (117): 10–17. *Pasechnik IN, Nazarenko AG, Gubaiyullin RR et al*. Sovremennye podhody k uskorennomu vosstanovleniyu posle hirurgicheskikh vmeshatel'stv. *Anesteziol. i reanimatol. Med reabilitaciya*. 2015; 15 (116) – 16 (117): 10–17.
 42. *Naik RD, Choksi YA and Vaezi MF*. Consequences of bariatric surgery on oesophageal function in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 111.
 43. *Cerci M, Bellini MI, Russo F et al*. Bariatric surgery in moderately obese patients: a prospective study. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 276183.
 44. *Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW et al*. Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant*. 2008; 22: 281–291.
 45. *Koshy AN, Coombes JS, Wilkinson S et al*. Laparoscopic gastric banding surgery performed in obese dialysis patients prior to kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: e15–e17.
 46. *Buch KE, El-Sabrou R and Butt KM*. Complications of laparoscopic gastric banding in renal transplant recipients: a case study. *Transplant Proc*. 2006; 38: 3109–3111.
 47. *Newcombe V, Blanch A, Slater GH et al*. Laparoscopic adjustable gastric banding prior to renal transplantation. *Obes Surg*. 2005; 15: 567–570.
 48. *Яиуков ЮИ*. Хирургические методы лечения ожирения. М.: Аир-Арт, 2013. 48. *Yashkov Y*. Hirurgicheskie metody lecheniya ozhireniya. М.: Air-Art, 2013. 48.
 49. *Thomas IA, Gaynor JJ, Joseph T et al*. Roux-en-Y gastric bypass is an effective bridge to kidney transplantation: results from a single center. *Clin Transplant*. 2018; 32: e13232.
 50. *Tsunashima D, Kawamura A, Murakami M et al*. Assessment of tacrolimus absorption from the human intestinal tract: openlabel, randomized, 4-way crossover study. *Clin Ther*. 2014; 36: 748–759.
 51. *Kim Y, Jung AD, Dhar VK et al*. Laparoscopic sleeve gastrectomy improves renal transplant candidacy and posttransplant outcomes in morbidly obese patients. *Am J Transplant*. 2018; 18: 410–416.
 52. *Stroh C, Koçkerling F, Volker L, Frank B, Stefanie W, Christian K, Christiane B, Thomas M, Obesity Surgery Working Group*. Results of more than 11,800 sleeve gastrectomies: Data analysis of the German Bariatric Surgery Registry. *Ann Surg*. 2016; 263: 949–955.
 53. *Hans PK, Guan W, Lin S, Liang H*. Long-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy from a single center in mainland China. *Asian J Surg*. 2018; 41: 285–290.
 54. *Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Cirocchi R, Scalercio V, Noya G, Parisi A*. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: A systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9: 816–829.

55. Kim J, Azagury D, Eisenberg D et al. ASMBS position statement on prevention, detection, and treatment of gastrointestinal leak after gastric bypass and sleeve gastrectomy, including the roles of imaging, surgical exploration and nonoperative management. *Surg Obes Relat Dis.* 2015; 11: 739–748.
56. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 547–559.
57. Marterre WF, Hariharan S, First MR et al. Gastric bypass in morbidly obese kidney transplant recipients. *Clin Transpl.* 1996; 10 (5): 414–419.
58. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011; 11 (10): 2093–2109.
59. Gill JS, Hendren E, Dong J et al. Differential association of body mass index with access to kidney transplantation in men and women. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (5): 951–959.
60. Lin MYC, Tavakol MM, Sarin A et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 9 (5): 653–658.
61. Freeman CM, Woodle ES, Shi J et al. Addressing morbid obesity as a barrier to renal transplantation with laparoscopic sleeve gastrectomy. *Am J Transplant.* 2015; 15 (5): 1360–1368.
62. Dziodzio T, Biebl M, Öllinger R et al. The role of bariatric surgery in abdominal organ transplantation – the next big challenge? *Obes Surg.* 2017; 27 (10): 2696–2706.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 23.05.2022

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

Подписной индекс нашего издания нашего издания в каталоге почты России – **ПН380**



Ф. СП-1		ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		ПН380 (индекс издания)	
				количество комплектов	
на 2022 год по месяцам					
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
Куда					
(почтовый индекс)		(адрес)			
Кому					
		(фамилия, инициалы)			

Ф. СП-1		ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		ПН380 (индекс издания)	
				количество комплектов	
на 2022 год по месяцам					
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
Куда					
(почтовый индекс)		(адрес)			
Кому					
		(фамилия, инициалы)			

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-134-145

УСПЕШНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ РАССЛОЕНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, С.А. Пасов, В.А. Дудаков

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

Сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина высокой смертности пациентов с трансплантированной почкой и потери трансплантата. Представляем первое клиническое наблюдение успешной хирургической коррекции расслоения восходящего отдела аорты (I типа по DeBakey) у молодого пациента с функционирующим почечным трансплантатом. Пациент перенес первую трансплантацию трупной почки, осложнившуюся острым гуморальным отторжением и неоптимальной функцией трансплантата. Регистрировались артериальная гипертензия, анемия, повышенные уровни в крови триглицеридов, фосфора, паратиреоидного гормона, мочевой кислоты. Повторная трансплантация почки выполнена через пять лет, состояние пациента и функция почки были удовлетворительными. Через три года появились сильнейшие боли по ходу грудного и поясничного отделов позвоночника, креатинин крови 408 мкмоль/л. По результатам компьютерной томографии и эхокардиографии диагностировано расслоение аорты I типа по DeBakey с критическим сужением истинного просвета аорты на отдельных уровнях, расслоением ветвей аорты. В условиях эндотрахеальной анестезии, искусственного кровообращения и селективной фармакохолодовой кардиopleгии в плановом порядке успешно выполнена операция резекции аорты с протезированием восходящего отдела аорты по методике Дэвида с реимплантацией устьев коронарных артерий по Кочукос, протезирование дуги аорты с дебринированием плечеголового ствола и левой общей сонной артерии. Обсуждаются особенности течения, возможные причины и результат хирургической коррекции расслоения грудной аорты у пациента.

Ключевые слова: трансплантация почки, сосудистая кальцификация, расслоение грудной аорты (тип I по DeBakey), протезирование восходящей аорты.

SUCCESSFUL SURGICAL CORRECTION OF ASCENDING AORTIC DISSECTION IN A KIDNEY TRANSPLANT PATIENT

R.O. Kantaria, O.N. Vetchinnikova, C.A. Pasov, V.A. Dudakov

Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with a transplanted kidney and in graft loss. We present the first clinical case of successful surgical correction of ascending aortic dissection (DeBakey type I) in a young patient with a functioning kidney graft. The patient underwent the first cadaveric kidney transplantation (KTx), which was complicated by acute humoral rejection and suboptimal graft function. High blood pressure, anemia, elevated blood levels of triglycerides, phosphorus, parathyroid hormone, and uric acid were recorded. A repeat KTx was performed five years later; the patient's condition and kidney function were satisfactory. Three years later, the patient started experiencing severe pain along the thoracic and lumbar spine; his blood creatinine level was 408 $\mu\text{mol/L}$. Computed tomography and echocardiography diagnosed DeBakey type I aortic dissection (AD) with critical narrowing of the true aortic lumen at certain levels, dissection of aortic branches. Aortic resection surgery with prosthetic replacement of the ascending aorta according to David procedure with reimplantation of coronary artery orifices according to Kouchoukos technique, prosthetic replacement of the aortic arch with

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

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

debranching of brachiocephalic artery and left common carotid artery were successfully performed as planned under endotracheal anesthesia, cardiopulmonary bypass and selective pharmacological cold cardioplegia. The peculiarities of the course, possible causes and outcomes of surgical correction of thoracic AD in the patient are discussed.

Keywords: kidney transplantation, vascular calcification, thoracic aortic dissection (DeBakey type I), prosthetic ascending aortic replacement.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки общепризнана наилучшим методом в системе заместительной почечной терапии для достижения удовлетворительной медицинской и социальной реабилитации, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью. В настоящее время в мире регистрируется около миллиона реципиентов почечного трансплантата, в России – более десяти тысяч, число их ежегодно увеличивается [1–3]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин высокой смертности пациентов с трансплантированной почкой и преждевременной потери почечного трансплантата [4, 5].

Расслоение восходящего отдела аорты (тип А по Стэнфордской классификации, тип I по DeBakey) занимает особое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Это редкая, но очень серьезная и опасная патология, характеризующаяся высокой частотой возникновения ранних фатальных осложнений и летальности. Популяционные данные о распространенности расслоения восходящей аорты и смертности пациентов от этого заболевания немногочисленны. Заболевание чаще диагностируется у мужчин старшего–пожилого возраста, ведущим фактором риска развития является хроническая артериальная гипертензия [6, 7].

Информация о расслоении проксимальной аорты у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), представлена в единичных публикациях. Ранее сообщалось, что расслоение аорты оказалось наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти у диализных пациентов [8]. Недавно проведенный немецкими исследователями анализ 14 911 пациентов, обратившихся с острым расслоением аорты типа А для оперативного вмешательства в период с 2006-го по 2014 г., показал, что 2871 (19,3%) из них имели ХБП [6]. В только что опубликованном американском исследовании, которое использовало национальную базу данных (US Renal Data System database), в период с 1987-го по 2015 год наблюдались 461 диализный пациент с расслоением аорты типа А [9].

Еще меньше информации об исходах хирургического лечения, кратко- и долгосрочной выживаемости пациентов с терминальной почечной недостаточ-

ностью, перенесших пластику проксимальной аорты, поскольку в крупных исследованиях, выполненных на базе данных общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons – STS), крайне мало таких пациентов [7, 10, 11]. Так, по данным T.C. Lee et al. [12], летальность в ранние сроки после хирургического вмешательства по поводу острого расслоения аорты типа А составила 17,4%. Международный регистр, не включивший пациентов с ХБП, засвидетельствовал уменьшение уровня хирургической госпитальной смертности с 25 до 18% при расслоении аорты типа А за два последних десятилетия [13]. Однако в когорте диализных пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству по поводу расслоения аорты типа А, периоперационная летальность составила 24,3%, а 10-летняя – $87,9 \pm 2,2\%$. Возраст ≥ 65 лет, застойная сердечная недостаточность и сахарный диабет, приведший к терминальной почечной недостаточности, были независимыми факторами риска, ухудшающими отдаленные результаты реконструкции проксимального отдела аорты [9].

При анализе публикаций в открытом доступе мы не обнаружили ни исследований, ни описаний отдельных случаев расслоения восходящей аорты у пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки. Представляем первое подобное клиническое наблюдение: у молодого пациента с функционирующим почечным трансплантатом диагностировано расслоение восходящего отдела аорты (I тип по DeBakey), подвергшееся успешной хирургической коррекции.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Первая трансплантация почки

Пациент А. 33 лет наблюдается в отделении трансплантации почки ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с октября 2012 г. Семейный анамнез внезапной смерти, расслоения/аневризмы грудной аорты пациент отрицает. Избыточный вес с юности. В 22-летнем возрасте после перенесенной ангины были выявлены протеинурия и повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст., диагностирован хронический гломерулонефрит (без гистологического подтверждения). В последующие три года ухудшение функции почек до терминальной почечной недостаточности. Осенью 2012 г. пациенту сформирована арте-

риовенозная фистула на левом предплечье и начато лечение программным гемодиализом. Весной следующего года выполнена трупная трансплантация совместимой по группе крови и HLA-антигенам донорской почки в левую подвздошную область. Ранний послеоперационный период без осложнений, функция почечного трансплантата немедленная. Выписан через три недели: рост 180 см, вес 109 кг (ИМТ 33,6), АД 125/80 мм рт. ст., креатинин крови 150 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 53 мл/мин, гемоглобин 101 г/л, альбумин 40 г/л, холестерин 4,5 ммоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, триглицериды 3,0 ммоль/л, мочевиная кислота 311 мкмоль/л, фосфор 0,78 ммоль/л, суточная протеинурия 0,7 г. Через три месяца перенес операцию перекрытия артериовенозной фистулы.

Ухудшение функции почечного трансплантата и повышение АД до 140–150/100 мм рт. ст. регистрировалось с весны 2014 г., по поводу чего проводилось повторное стационарное лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном, курсы фильтрационного плазмафереза, нефропротективная и антигипертензивная терапия. Функция почечного трансплантата оставалась нестабильной (табл. 1). Выполнялись биопсии почечного трансплантата: заключение от 21.05.2014 г. – острое отторжение по гуморальному типу (BANFF2A), от 28.01.2016 г. – фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз с элементами коллабирующего нефрита; гломерулонефрит трансплантата (IgA-нефропатия), от 17.10.2017 г. – IgA-нефропатия в сочетании с хронической трансплантационной гломерулопатией (преобладание экспрессии C4d на периферии капиллярных петель). АД поддерживалось в интервале 130–150/80–90 мм рт. ст. на фоне комбинированной

антигипертензивной терапии. При динамическом лабораторном обследовании регистрировались медикаментозно не корригируемые небольшая анемия, сдвиги в липидном и минерально-костном обменах (табл. 1).

При динамической эхокардиографии (ЭхоКГ) визуализировались плотная расширенная аорта, увеличение размера левого предсердия и гипертрофия миокарда левого желудочка (табл. 2).

Повторная трансплантация почки

В связи с нарастающим ухудшением функции почечного трансплантата в апреле 2018 г. сформирована артериовенозная фистула в нижней трети правого предплечья и возобновлено лечение программным гемодиализом. Через два месяца выполнены повторная трансплантация трупной почки в правую подвздошную область и удаление первого трансплантата. Функция трансплантированной почки отсроченная, проведены два сеанса гемодиализа. Состояние пациента удовлетворительное, через месяц выписан на амбулаторное наблюдение. Гемоглобин крови 90 г/л, креатинин – 200 мкмоль/л, (рСКФ 37 мл/мин), мочевиная кислота – 550 мкмоль/л, остальные биохимические параметры в пределах референсного интервала, суточная протеинурия 1,1 г. ЭхоКГ: умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка; расширение левого предсердия; расширение и склеротические изменения восходящего отдела аорты (табл. 5). Морфологическое исследование удаленного трансплантата: гломерулонефрит трансплантата (Ig-нефропатия); хроническая трансплантационная артериопатия; гиалиновая артериолопатия;

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациента А. после первой трансплантации почки

Results of laboratory examination of patient A. after the first KTx

Показатель	Первая трансплантация почки 26.03.2013 г.						
	Ноябрь 2013	Май 2014	Июль 2015	Январь 2016	Август 2017	Ноябрь 2017	Январь 2018
Мочевина, ммоль/л	9,2	10,7	10,3	20,0	12,2	20,9	13,7
Креатинин, мкмоль/л	140	170	240	210	270	310	420
рСКФ, мл/мин	58	46	30	35	26	22	15
Протеинурия, г/сут.	0,6	1,5	0,6	2,7	4,6	8,0	10,8
Такролимус, нг/мл	7,1	6,4	6,6	6,1	5,3	4,9	8,2
Гемоглобин, г/л	107	99	104	103	108	98	89
Холестерин, ммоль/л	5,8	5,5	5,3	5,3	4,7	3,5	5,1
Триглицериды, ммоль/л	2,5	3,2	2,7	3,1	2,6	2,9	2,2
Кальций общий, ммоль/л	2,53	2,69	2,33	2,42	2,49	2,23	2,26
Фосфор, ммоль/л	1,01	1,53	1,54	1,57	1,86	1,79	1,75
Мочевая кислота, мкмоль/л	311	401	388	397	511	543	555
Паратиреоидный гормон, пг/мл	–	116	–	500	477	–	489

в почечной артерии фиброзные кальцинированные атеросклеротические бляшки.

В последующие 2,5 года состояние пациента оставалось удовлетворительным, функция почечного трансплантата стабильной, метаболические нарушения на фоне медикаментозной коррекции не определялись (табл. 3).

Диагностика и хирургическая коррекция расслоения аорты I типа по DeBakey

Пациент отметил ухудшение состояния с начала марта 2021 г.: появились нарастающая слабость, одышка при небольшой физической нагрузке, снижение аппетита и потеря массы тела на

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ пациента А. до и после первой трансплантации почки

EchoCG results for patient A. before and after the first KTx

Отделы сердца	Первая трансплантация почки 26.03.2013 г.				
	12.11.2012	12.04.2013	25.01.2015	1.07.2015	20.10.2017
Аорта	Плотная	Плотная	Плотная	Плотная	Плотная
Диаметр корня, см	3,9	4,2	4,0	3,6	3,9
Диаметр восходящего отдела, см	3,6	3,6	3,4	3,9	3,5
Аортальный клапан	Не изменен	Не изменен	Не изменен	Не изменен	Не изменен
Регургитация	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Левое предсердие, см	4,3	4,2	4,0	3,9	4,1
Левый желудочек					
КДР, см	5,5	5,3	5,4	5,3	5,4
КСР, см	3,8	3,1	3,2	3,3	3,2
КДО, мл	151	132	143	135	143
КСО, мл	61	37	40	62	40
ФВ, %	60	72	72	67	72
Правое предсердие, см	3,7	2,1	2,1	2,1	2,1
Правый желудочек, см	3,7	2,8	2,8	2,8	2,8
Легочная артерия, см	2,7	1,9	2,7	2,8	2,5
Межжелудочковая перегородка, см	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4
Митральный, трикуспидальный клапаны и клапан легочной артерии	Не изменены	Не изменены	Не изменены	Не изменены	Не изменены
Регургитация	0–1 ст. (+)	0–1 ст. (+)	0–1 ст. (+)	0–1 ст. (+)	0–1 ст. (+)

Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса.

Note. КДР – end-diastolic dimension; КСР – end-systolic dimension; КДО – end-diastolic volume; КСО – end-systolic volume; ФВ – ejection fraction.

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования пациента А. после повторной трансплантации почки

Results of laboratory examination of patient A. after repeat KTx

Показатель	Повторная трансплантация почки 4.07.2018 г.			
	16.10.2018	12.08.2019	25.05.2020	10.03.2021
Мочевина, ммоль/л	15,4	10,2	11,7	10,2
Креатинин, мкмоль/л	276	180	203	198
рСКФ, мл/мин	25	42	36	36
Протеинурия, г/сут	0,7	0,5	0	0,3
Такролимус, нг/мл	4,8	5,7	5,6	6,4
Гемоглобин, г/л	97	99	103	101
Холестерин, ммоль/л	4,2	5,4	4,4	4,1
Триглицериды, ммоль/л	2,2	1,9	1,6	1,5
Кальций общий, ммоль/л	2,31	2,47	2,43	2,38
Фосфор, ммоль/л	1,91	1,47	1,23	1,16
Мочевая кислота, мкмоль/л	550	401	381	366
Паратиреоидный гормон, пг/мл	193	153	147	–

8 кг; с начала апреля присоединились сильнейшие и постепенно нарастающие боли по ходу грудного и поясничного отделов позвоночника с иррадиацией в брюшную полость, устойчивые к приему анальгетиков. При обращении в хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» 9.04.2021 г. креатинин крови составил 408 мкмоль/л, пациент экстренно госпитализирован. При осмотре состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение правильное. Рост 180 см, вес 90 кг (ИМТ 27,8). Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей. Отеков нет. Температура тела 36,7 °С. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без видимой патологии. ЧДД 19 в мин. ЧСС 80 в мин. АД 140/80 мм рт.ст. Систолический шум над верхушкой сердца. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, болезненный в эпигастриальной и мезогастральной областях. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтические шумы выслушиваются. Стул был, без особенностей. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное. Почечный трансплантат в правой подвздошной области, не увеличен, эластичный, безболезненный.

При лабораторном обследовании определялась умеренная анемия и резко сниженная функция почечного трансплантата (табл. 4).

Причины выраженного болевого синдрома и резкого ухудшения функции трансплантата были не ясны. Пациент направлен на компьютерную томографию (КТ) грудной и брюшной полостей. Рентгеновская КТ аорты с внутривенным болюсным контрастированием (йомепрол, 400 мг/мл) проведена на мультиспиральном компьютерном томографе (256 срезов) с ЭКГ-синхронизацией. Определяется кардиомегалия (КТИ 53%). В полости перикарда жидкость с толщиной слоя 10 мм. Коронарные артерии отходят проекционно от соответствующих синусов. Диаметр аорты на уровне корня 44 мм, восходящей части – 44 мм, дуги – 37 мм, нисходящей аорты – 32 мм. Определяется расслоение аорты I типа по DeBakey (рис. 1). Проксимальная граница расслоения достоверно визуализируется примерно на 46 мм выше уровня фиброзного кольца. Расслоение распространяется далее на аорту на всем протяжении. Признаков интрамуральной гематомы не выявлено. Истинный просвет узкий, на уровне отхождения висцеральных ветвей ширина его составляет около 6 мм, в инфраренальном отделе – локальное сужение до нитевидного уровня, далее ширина снова около 6 мм. Ложный просвет – максимальной шириной до 33 мм (в восходящем отделе), 28 мм (в нисходящей части). Тромботических масс в ложном просвете не выявлено. Плечеголовной ствол отходит от дуги аорты типично на границе

Таблица 4

Результаты лабораторного обследования пациента А. до и после хирургической коррекции расслоения аорты I типа по DeBakey

Results of laboratory examination of patient A. before and after surgical correction of DeBakey type I AD

Показатель	Операция протезирования грудной аорты 1.06.2021 г.		
	11.04.2021	26.05.2021	28.06.2021
Гемоглобин, г/л	91	105	98
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,8	12,2	8,4
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	480	338	370
Билирубин общий, мкмоль/л	7,3	13,7	16,2
Общий белок, г/л	65	70	71
Альбумин, г/л	39	32	39
Мочевина, ммоль/л	25,6	15,1	11,1
Креатинин, мкмоль/л	462	218	168
рСКФ, мл/мин	14	32	46
Глюкоза, ммоль/л	4,8	4,1	4,7
Калий, ммоль/л	4,5	4,8	4,6
Натрий, ммоль/л	137	139	141
Кальций общий, ммоль/л	2,24	2,52	2,47
АлАТ, ед/л	10	19	23
АсАТ, ед/л	15	37	30
Холестерин общий, ммоль/л	2,7	2,8	2,9
Протеинурия, г/сут	2,28	0,9	0,5
Такролимус, нг/мл	7,9	6,7	5,1
PHK SARS-CoV-2	Не обнаружен	Не обнаружен	–

истинного и ложного просветов, судить о переходе расслоения на него затруднительно. Вероятно, расслоение переходит на устья левой общей сонной и левой подключичной артерий (оценка крайне затруднена). Правая общая подвздошная артерия отходит от истинного просвета аорты. Она и ее ветви (наружная и внутренняя) без достоверных признаков расслоения, артерии контрастируются гомогенно. Левая общая подвздошная артерия отходит от истинного и ложного просветов аорты, расслоение визуализируется в ней и наружной подвздошной артерии; истинный просвет обеих – общей и наружной – подвздошных артерий сужен до нитевидного уровня; дистальная фенестрация определяется в наружной подвздошной артерии. Ветви брюшной аорты: визуализируется расслоение желудочно-селезеночного ствола и селезеночной артерии, общая печеночная артерия без признаков расслоения. Верхняя и нижняя брыжеечные артерии и правая почечная артерия отходят от истинного просвета, левая почечная артерия – от ложного просвета. Артерия к почечному трансплантату визуализируется от правой наружной подвздошной артерии с неравномерным сужением за счет комбинированной бляшки (~50%). Заключение. Расслоение аорты I типа по DeBakey с критическим сужением истинного просвета аорты на отдельных уровнях, расслоением ветвей аорты. Вариант отхождения висцеральных ветвей от аорты. Сужение артерии к трансплантату. Кардиомегалия.

Расслоение восходящего отдела аорты подтвердилось при ЭхоКГ: визуализированы расслаивающая аневризма аорты (выше синотубулярной зоны до видимой части нисходящей аорты), недостаточность аортального клапана 2-й ст., дилатация левых камер сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренное увеличение правых камер сердца, расширение ствола легочной артерии и ее ветвей (табл. 5).

Таким образом, по результатам КТ и ЭхоКГ у пациента диагностировано расслоение аорты I типа по DeBakey с критическим сужением истинного просвета аорты на отдельных уровнях, расслоением ветвей аорты. Решением консилиума пациент переведен в кардиохирургическое отделение для оперативного лечения – протезирования аорты. 1.06.2021 г. в условиях эндотрахеальной анестезии, искусственного кровообращения и селективной фармакохолодовой кардиopleгии (раствор «Кустодиол») в плановом порядке выполнена операция резекции аорты с протезированием – протезирование восходящего отдела аорты по методике Дэвида сосудистым протезом VASCUTEK Gelweave 30 мм с реимплантацией устьев коронарных артерий по Кочукос, протезирование дуги аорты многоbranшевым сосудистым протезом VASCUTEK Gelweave

28 мм с дебринированием плечеголового ствола и левой общей сонной артерии. Длительность операции составила 375 мин, искусственного кровообращения – 197 мин, циркуляторного ареста внутренних органов – 20 мин. Интраоперационная гипотермия 30–26 °С, перфузия головного мозга – бисфериальная. Гистологическое исследование удаленного участка аорты: фрагмент артерии мышечно-эластического типа, в интиме липидные пятна, фиброзные атеросклеротические бляшки; расслоение на уровне медиального слоя с формированием ложного просвета; в зоне расслоения очаговая фрагментация эластических волокон.

После окончания операции пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, на

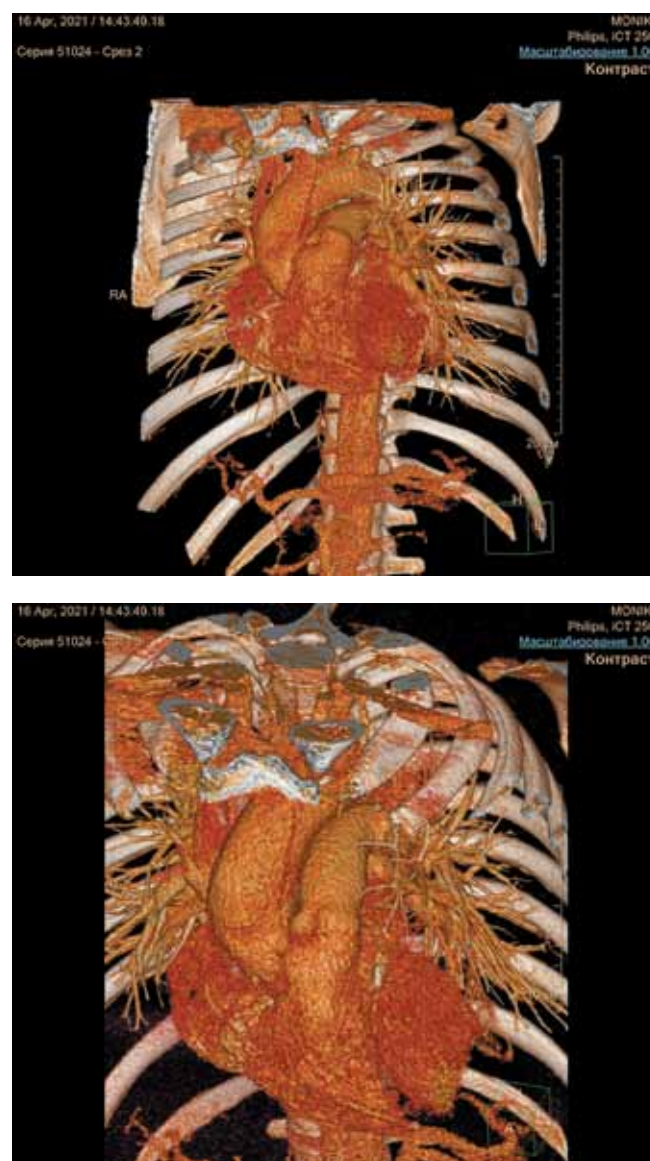


Рис. 1. Компьютерные томограммы реципиента почечного трансплантата с расслоением аорты I типа по DeBakey перед оперативным вмешательством

Fig. 1. Preoperative computerized tomography images in kidney transplant recipient with type I aortic dissection

следующее утро прекращена искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (длительность послеоперационной ИВЛ – 14 ч). Состояние пациента сохранялось стабильным. На 7-й день после операции по результатам рентгенографии и КТ органов грудной клетки выявлен перикардит и двусторонний гидроторакс. При дренировании правой плевральной полости удалено 600 мл геморрагической жидкости. Вследствие продолжающегося по дренажу геморрагического отделяемого пациенту экстренно выполнены рестернотомия, ревизия и санация полости перикарда (удалено 100 мл жидкой крови и 300 мл

кровяных сгустков) и плевральных полостей (в левой 150 мл, в правой 100 мл серозно-геморрагической жидкости), источник кровотечения не выявлен. На 15-й день после операции пациент в удовлетворительном состоянии переведен в кардиохирургическое отделение. При контрольной трансторакальной ЭхоКГ через три недели после операции отмечено уменьшение размеров левых отделов сердца и степени аортальной регургитации (табл. 5). КТ грудной и брюшной полостей без контрастного усиления: область протезированной восходящей аорты гомогенная; от уровня дуги аорты определяется рассло-

Таблица 5

Результаты ЭхоКГ пациента А. до и после хирургической коррекции расслоения аорты I типа по DeBakey

EchoCG results for patient A. before and after surgical correction of DeBakey type I AD

Отделы сердца	Операция протезирования грудной аорты 1.06.2021 г.		
	12.09.2018	27.04.2021	23.06.2021
Аорта	Плотная		
Диаметр корня	4,2 см	4,5 см	2,5 см
Диаметр синотубулярной зоны	–		
Диаметр восходящего отдела	4,0 см	3,5 см	3,0 см (протезированная часть)
Диаметр дуги	–	4,7 см (ложный просвет 3,0 см)	
		3,4 см	
Диаметр нисходящего отдела	–	3,6 см. Выше синотубулярной зоны регистрируется расслоение стенки аорты до видимой части нисходящего отдела; в зоне отхождения левой сонной артерии нечетко визуализируется двойной контур	
Аортальный клапан			
Диаметр фиброзного кольца	–	24 мм	24 мм
Регургитация	0–1 ст. (+)	2 ст. (+)	1–1,5 ст. (+)
Левое предсердие	4,4 см, объем 69 мл	4,2 см, объем 74 мл	3,7 см
Левый желудочек	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия 17 мм
КДР	5,6 см	5,4 см	4,7 см
КСР	3,7 см	3,1 см	3,8 см
КДО	152 мл	141 мл	127 мл
КСО	58 мл	40 мл	45 мл
ФВ	61%	71%	61%
Правое предсердие	44 мл	65 мл	46 мл
Правый желудочек	31 мм	37 мм	30 мм
Легочная артерия	Ствол 26 мм	Ствол 34 мм, ветви 20 мм	Ствол 28 мм
Толщина межжелудочковой перегородки	13 мм	18 мм	17 мм
Толщина ЗСЛЖ	12 мм	15 мм	16 мм
Митральный, трикуспидальный клапаны, клапан легочной артерии	Не изменены	Не изменены	Не изменены
Регургитация	0–1 ст. (+)	1–1,5 ст. (+)	0–1 ст. (+)

Примечание. КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Note. КДР – end-diastolic dimension; КСР – end-systolic dimension; КДО – end-diastolic volume; КСО – end-systolic volume; ФВ – ejection fraction; ЗСЛЖ – left ventricular posterior wall.

ение, распространяющееся на нисходящую аорту, левые общую и наружную подвздошные артерии, без динамики по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2). Функция почечного трансплантата оставалась стабильной (табл. 4). Через месяц после операции пациент выписан на амбулаторное наблюдение с рекомендацией динамического наблюдения и последующей хирургической коррекции расслоения нисходящей аорты.

Пациент обследован через три месяца после операции. Результаты лабораторного исследования крови: гемоглобин 115 г/л, мочевины 10,7 ммоль/л, креатинин 190 мкмоль/л (рСКФ 40 мл/мин), моче-вая кислота 539 мкмоль/л, альбумин 44 г/л, били-

рубин (общий) 16,3 мкмоль/л, холестерин (общий) 3,1 ммоль/л, триглицериды 1,4 ммоль/л, С-реактив-ный белок 2,8 мг/л, фосфор 1,53 ммоль/л, остальные электролиты и ферменты в пределах референсного интервала, такролимус 6,1 нг/мл, протеинурия от-сутствует. КТ грудной и брюшной полостей: об-ласть протезированной восходящей аорты гомоген-ная, при контрастном усилении выхода препарата за пределы протезированной аорты не определя-ется; от уровня дуги аорты сохраняется расслоение, распространяющееся далее на нисходящую аорту, левые общую и наружную подвздошные артерии, без динамики по сравнению с предыдущим исследовани-ем (рис. 3). Рекомендация кардиохирурга: повторный



Рис. 2. Компьютерные томограммы реципиента почечно-го трансплантата с расслоением аорты I типа по DeBakey после хирургической коррекции

Fig. 2. Postoperative computerized tomography images in kidney transplant recipient with type I aortic dissection

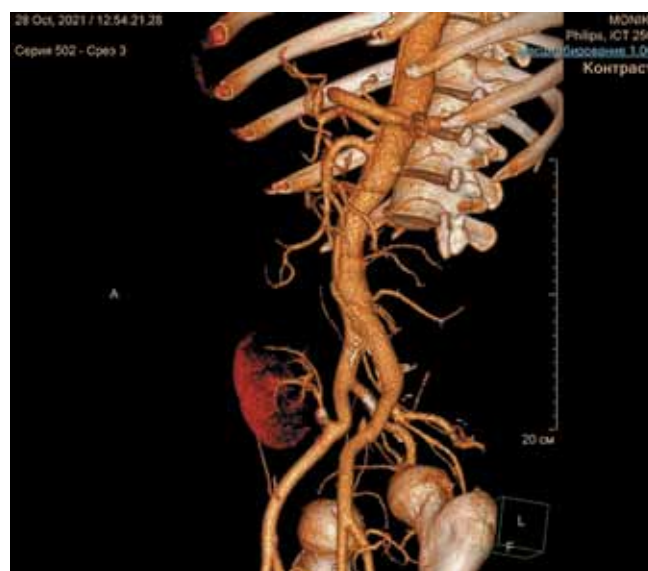


Рис. 3. Компьютерные томограммы реципиента почечно-го трансплантата с расслоением аорты I типа по DeBakey через 3 мес. после хирургического лечения

Fig. 3. Computerized tomography images in kidney trans-plant recipient with type I aortic dissection 3 months after intervention

осмотр и госпитализация для оперативной эндоваскулярной коррекции расслоения брюшной аорты через 3–4 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя историю болезни пациента, мы обратили внимание на некоторые особенности ее течения. В нашем наблюдении расслоение грудной аорты развилось у молодого мужчины, в то время как и в общей популяции, и в популяции с терминальной почечной недостаточностью такие пациенты много старше. Так, в упомянутом выше немецком исследовании средний возраст пациентов с расслоением грудной аорты составил 58,3 года, средний возраст диализных пациентов, подвергнутых пластике восходящей аорты – 64 года (53–73) [6, 9]. Известно, что артериальная гипертензия является самым распространенным предрасполагающим фактором к развитию расслоения грудной аорты, однако у нашего пациента она вряд ли была единственно ответственной за данную патологию. У пациента также отсутствовал семейный анамнез внезапной смерти и расслоения грудной аорты, выявляемый в 20–40% подобных случаев, хотя генетическое тестирование не проводилось [14, 15].

Представляется, что ведущим патофизиологическим процессом, приведшим к развитию расслоения аорты и ее ветвей у данного пациента, явился процесс сосудистой кальцификации: интимальной (атеросклероз) и медиальной (артериосклероз). Одновременное сосуществование обоих вариантов сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП до и после трансплантации почки реально, но более характерным вариантом, «специфической особенностью» является развитие медиакальциноза. К прокальцифицирующим артериальную стенку факторам при ХБП относят мужской пол, артериальную гипертензию, ожирение, продолжительное лечение диализом, метаболические нарушения, сдвиги в минеральном и костном обмене, локальное и системное воспаление, оксидативный стресс, накопление уремических токсинов и многие другие [16–19]. Получены интересные данные о возможной роли мочевой кислоты в развитии сосудистой кальцификации [20]. Сформировавшаяся на этапе терминальной почечной недостаточности сосудистая кальцификация носит необратимый характер. После успешной трансплантации почки, несмотря на частичное или полное разрешение метаболических нарушений, свойственных ХБП, реципиенты продолжают подвергаться некоторым прокальцифицирующим стимулам, которые способствуют прогрессированию ранее существовавшей сосудистой кальцификации или ее развитию *de novo* [18, 21]. В частности, к новым посттрансплантационным факторам риска сосудистой кальцификации относится иммуносупрессивная терапия, оказыва-

ющая непосредственное прямое и опосредованное через углеводный и липидный обмены воздействие на сосудистую стенку. Еще один потенциальный фактор в посттрансплантационном периоде – нередко диагностируемый дефицит сывороточного магния, связанный с торможением его канальцевой реабсорбции под влиянием ингибиторов кальциневрина [22]. Наконец, снижение функции почечного трансплантата представляет собой существенный фактор риска сосудистой кальцификации [23, 24]. С. Maréchal et al. [25] наблюдали 197 реципиентов почечного трансплантата на протяжении 4,4 года и установили увеличение аортальной кальцификации на 4% в год. В их исследовании факторами риска ее развития/прогрессирования оказались наличие аортальной кальцификации до трансплантации почки, высокое пульсовое давление, старший возраст, сывороточный фосфор, мужской пол, терапия статинами и аспирином. Группа итальянских исследователей, проводя множественный регрессионный анализ, установила следующие предикторы для кальцификации аорты у пациентов, перенесших трансплантацию почки: индекс массы тела, сывороточный магний, возраст, систолическое АД, протеинурия и продолжительность диализной терапии [23].

Все описанное применимо к нашему пациенту – после трансплантации почки он имел не все рассмотренные, но целый ряд факторов риска развития/прогрессирования атеросклероза и артериосклероза. Длительность хронической почечной недостаточности, включая додиализный этап и диализную терапию, была невелика, информация о наличии сосудистой кальцификации в тот период отсутствует. Но известно, что на протяжении нескольких лет до и после трансплантации почки у пациента сохранялась избыточная масса тела. Высокое содержание триглицеридов в крови регистрировалось сразу после первой трансплантации почки и далее на протяжении пяти лет до повторной трансплантации почки. Диагностируемое через год после операции острое гуморальное отторжение почечного трансплантата, потребовавшее проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, дальнейшее снижение функции пересаженной почки и стойкая нарастающая протеинурия способствовали утяжелению течения артериальной гипертензии и появлению, помимо гипертриглицеридемии, других метаболических аномалий – гиперфосфатемии, гиперурикемии, повышения сывороточной концентрации ПТГ. Думается, что наибольшее значение в развитии/прогрессировании кальцификации аорты принадлежит гиперфосфатемии, регистрировавшейся в течение нескольких лет после первой трансплантации почки. В настоящее время высокий сывороточный фосфор рассматривается в качестве основного, уникального индуктора сосудистой (медиальной) кальцификации при ХБП, который либо пассивно

осаждается из внеклеточной жидкости в сосудистую стенку в форме фосфата кальция, либо способствует приобретению сосудистыми гладкомышечными клетками остеобластоподобного фенотипа [26]. Все диагностируемые нарушения у данного пациента – ожирение, длительно существующая неоптимальная функция почечного трансплантата, множественные эндокринно-метаболические нарушения, скорее всего, и явились патогенетическими механизмами, способствующими прогрессированию, если процесс появился с начала заболевания ХБП, или формированию *de novo* кальцификации аорты и ее ветвей, которая, в свою очередь, стала причиной их расслоения. Существование распространенного атеросклероза у пациента получило убедительное подтверждение при гистологическом исследовании почечной артерии первого трансплантата, удаленного участка грудной аорты, а также при КТ почечной артерии второго трансплантата. Известные структурные особенности стенки корня и восходящего отдела аорты также могли иметь значение для формирования расслоения в этой области [27].

Отдельного обсуждения заслуживает результат хирургического лечения расслоения грудной аорты у нашего пациента. В настоящее время хирургическое вмешательство является оптимальным решением при расслоении проксимальной аорты, позволяя существенно снизить летальность [7]. Операция реимплантации корня аорты с сохранением родного аортального клапана была предложена Т.Е. David и С.М. Feindel тридцать лет назад и в настоящее время представляет собой общепринятую и широко используемую хирургическую опцию при аневризме/расслоении проксимальной аорты, которая позволяет избежать многих ранних и отдаленных послеоперационных осложнений. [28, 29]. В общей популяции показатели периоперационной летальности и долгосрочной выживаемости при пластике проксимальной аорты достаточно оптимистичны [30, 31]. Группа немецких хирургов, обобщив более чем 25-летний опыт проведения подобной операции у 732 пациентов с аневризмой и острым расслоением корня аорты, убедительно продемонстрировала ее высокую безопасность и низкий риск периоперационных осложнений и летальности. Авторы также подтвердили отличные отдаленные результаты операции Дэвида и стабильную функцию аортального клапана у большинства пациентов [32]. У диализной же категории пациентов и периоперационная, и отдаленная летальность при пластике проксимальной аорты оказались очень высокими, что, по-видимому, объясняется наличием почечной недостаточности и проведением хронического диализа с сопутствующими им разнообразными сдвигами в гомеостазе [9]. Однако высокая периоперационная и отдаленная летальность не должны служить поводом откладывать

у пациента с терминальной почечной недостаточностью экстренное спасительное вмешательство при остром расслоении аорты типа А. Информация о ближайших и отдаленных результатах хирургического лечения расслоения аорты у реципиентов почечного трансплантата отсутствует. Известно, что в целом выживаемость пациентов после трансплантации почки много лучше, чем в диализной популяции, и если диализному пациенту после пластики аорты выполнялась трансплантация почки, то его продолжительность жизни была больше, чем у оставшихся на лечении диализом [9].

У нашего пациента сложная операция протезирования восходящего отдела и дуги аорты, несмотря на развитие осложнений (правосторонний гидроторакс, перикардит) в раннем послеоперационном периоде, потребовавших повторного хирургического вмешательства, закончилась успешно. По-видимому, молодой возраст, относительно небольшой диаметр аорты, отсутствие тяжелой сердечной недостаточности, сахарного диабета и грубых гомеостатических нарушений при удовлетворительно функционирующей повторно трансплантированной почке способствовали хорошему исходу операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХБП представляют собой популяцию высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Расслоение/аневризма грудной аорты – редкая сосудистая патология, которая, тем не менее, требует особой клинической настороженности из-за высокой частоты фатальных осложнений. Часто встречающаяся при ХБП сосудистая кальцификация является предрасполагающим к развитию расслоения/аневризмы грудной аорты фактором. Хирургическое лечение – пластика корня аорты – относится к методу выбора при расслоении ее проксимального отдела, хотя ближайшие и отдаленные результаты у пациентов с терминальной почечной недостаточностью не столь оптимистичны, как в общей популяции.

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует успешный исход плановой хирургической коррекции расслоения проксимального отдела аорты у пациента с терминальной почечной недостаточностью, перенесшего две трансплантации почки. Наличие коморбидности у пациентов с ХБП до и после трансплантации почки требует осторожного подхода к тактике ведения при расслоении проксимального отдела аорты, правильного, тщательного отбора и подготовки таких пациентов, особенно для выполнения плановой пластики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году. XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 3: 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 8–34. (In Russ., English abstract). doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34.
2. Андрусов АМ, Томилина НА, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021; 23 (3): 255–329. Andrushev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney Disease in Russian Federation, 2015–2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23 (3): 255–329. (In Russ., English abstract). doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329.
3. Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Rosenberg-Ots M et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2021 Dec 15; 15 (3): 452–472. doi: 10.1093/ckj/sfab273.
4. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34: 760–773. doi: 10.1093/ndt/gfz053.
5. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (12): 2887–2899. doi: 10.1681/ASN.2020050566.
6. Reutersberg B, Salvermoser M, Trenner M, Geisbüsch S, Zimmermann A, Eckstein H-H, Kuehn A. Hospital incidence and in-hospital mortality of surgically and interventionally treated aortic dissections: Secondary data analysis of the Nationwide German Diagnosis-Related Group Statistics from 2006 to 2014. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e011402. doi: 10.1161/JAHA.118.011402.
7. Malaisrie C, Szeto WY, Halas M, Girardi LN, Coselli JS, Sundt TM 3rd et al. AATS Clinical Practice Standards Committee: Adult Cardiac Surgery. 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 162 (3): 735–758. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.053.
8. Takeda K, Harada A, Okuda S, Fujimi S, Oh Y, Hattori F et al. Sudden death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12 (5): 952–955. doi: 10.1093/ndt/12.5.952.
9. Ogami T, Zimmermann E, Zhu RC, Zhao Y, Ning Y, Kurlansky P et al. Proximal aortic repair in dialysis patients: A national database analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; 1–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.086.
10. Englum BR, He X, Gulack BC, Ganapathi AM, Mathew JP, Brennan JM et al. Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS Adult Cardiac Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 52 (3): 492–498. doi: 10.1093/ejcts/ezx133.
11. Hemli JM, Scheinerman SJ, Lesser ML, Ahn S, Mihelis EA, Jahn LA et al. Transfusion in elective aortic root replacement: analysis of the STS Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110 (4): 1225–1233. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.01.035.
12. Lee TC, Kon Z, Cheema FH, Grau-Sepulveda MV, Englum B, Kim S et al. Contemporary management and outcomes of acute type A aortic dissection: an analysis of the STS adult cardiac surgery database. *J Card Surg*. 2018; 33: 7–18. doi: 10.1111/jocs.13511.
13. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U et al. IRAD Investigators. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018; 137 (17): 1846–1860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
14. Fang M, Yu C, Chen S, Xiong W, Li X, Zeng R et al. Identification of novel clinically relevant variants in 70 southern chinese patients with thoracic aortic aneurysm and dissection by next-generation sequencing. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 10035. doi: 10.1038/s41598-017-09785-y.
15. Li J, Yang L, Diao Y, Zhou L, Xin Y, Jiang L et al. Genetic testing and clinical relevance of patients with thoracic aortic aneurysm and dissection in northwestern China. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 Oct; 9 (10): e1800. doi: 10.1002/mgg3.1800.
16. Podestà MA, Cucchiari D, Ciceri P, Messa P, Torregrossa J-V, Cozzolino M. Cardiovascular calcifications in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 23; gfab053. doi: 10.1093/ndt/gfab053.
17. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón AM, Lopez V, Cabello M, Sola E et al. Waiting list and kidney transplant vascular risk: An ongoing unmet concern. *Kidney Blood Press Res*. 2020; 45: 1–27. doi: 10.1159/000504546.
18. Liu ZH, Yu XQ, Yang JW, Jiang AL, Liu BC, Xing CY et al. China Dialysis Calcification Study Group. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34 (8): 1491–1500. doi: 10.1080/03007995.2018.1467886.
19. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R Jr, De Leon J. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Interrelationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 49–59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046.
20. Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, Kuwabara M, Kumar A, Arroyo FEG et al. Hyperuricemia in kidney disease: A major risk factor for cardiovascular events,

- vascular calcification, and renal damage. *Semin Nephrol.* 2020; 40 (6): 574–585. doi: 10.1016/j.semnephrol.2020.12.004.
21. Alappan HR, Vasanth P, Manzoor S, O'Neill WC. Vascular calcification slows but does not regress after kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (12): 2212–2217. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.039.
 22. Garnier AS, Duveau A, Planchais M, Subra JF, Sayegh J, Augusto JF. Serum magnesium after kidney transplantation: a systematic review. *Nutrients.* 2018; 10 (6): 729. doi: 10.3390/nu10060729.
 23. Massimetti C, Cardello P, Brescia F, Imperato G, Feriozzi S. Association between low serum magnesium levels and the extent of abdominal aortic calcification in renal transplant recipients. *G Ital Nefrol.* 2020 Feb 12; 37 (1). (In Ital., English abstract).
 24. Temimović R, Rašić S, Džubur A. Cardiovascular remodeling in patients with pre-dialysis chronic kidney disease and renal transplant recipients. *Med Glas (Zenica).* 2019 Aug 1; 16 (2): 216–223. doi: 10.17392/1009-19.
 25. Maréchal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 258–269. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.07.019.
 26. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, Giuseppe Cianciolo G. The key role of phosphate on vascular calcification. *Toxins.* 2019; 11 (4): 213. doi: 10.3390/toxins11040213.
 27. Surman TL, Abrahams JM, Manavis J, Finnie J, O'Rourke D, Reynolds KJ et al. Histological regional analysis of the aortic root and thoracic ascending aorta: a complete analysis of aneurysms from root to arch. *J Cardiothorac Surg.* 2021; 16: 255–264. doi: 10.1186/s13019-021-01641-5.
 28. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103 (4): 617–621. doi: 10.5152/akd.2012.019.
 29. David TE, Armstrong S, Manlhiot C, McCrindle BW, Feindel CM. Long-term results of aortic root repair using the reimplantation technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: S22–S25. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.075.
 30. Wallen T, Habberthuer A, Bavaria JE, Hughes GC, Badhwar V, Jacobs JP et al. Elective Aortic Root Replacement in North America: Analysis of STS Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2019; 107 (5): 1307–1312. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.039.
 31. Pan E, Kytö V, Savunen T, Gunn J. Early and late outcomes after open ascending aortic surgery: 47-year experience in a single center. *Heart Vessels.* 2018; 33 (4): 427–433. doi: 10.1007/s00380-017-1075-3.
 32. Beckmann E, Martens A, Krüger H, Korte W, Kaufeld T, Stettinger A et al. Aortic valve-sparing root replacement with Tirone E. David's reimplantation technique: single-centre 25-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Sep 11; 60 (3): 642–648. doi: 10.1093/ejcts/ezab136.

Статья поступила в редакцию 25.01.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.01.2022



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА АНАТОЛИЯ МИХАЙЛОВИЧА ГРАНОВА

21 апреля 2022 года исполнилось 90 лет со дня рождения выдающегося ученого, хирурга и организатора здравоохранения, почетного гражданина города Санкт-Петербурга академика Анатолия Михайловича Гранова.

Анатолий Михайлович родился в 1932 году в Донецке (УССР). После окончания в 1956 году Донецкого медицинского института А.М. Гранов работал врачом-хирургом в Донецкой клинической больнице имени К.Е. Ворошилова, а с 1962 года – заведующим хирургическим отделением Донецкой областной клинической больницы имени М.И. Калинина.

С первых лет работы основные научные интересы Анатолия Михайловича были связаны с совершенствованием хирургического лечения желчевыводящих путей; в 1963 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Повторные оперативные вмешательства на желчных путях», а в 1970 г. – докторскую на тему: «Обоснование к внутрипортальному введению масляного рентгеноконтрастного вещества при портогепатографии». Значительный период деятельности А.М. Гранова связан с Ленинградским научно-исследовательским институтом онкологии имени профессора Н.Н. Петрова (1965–1966) и 1-м Ленинградским медицинским институтом имени академика И.П. Павлова (1966–1977). В 1974 году А.М. Гранову было присвоено ученое звание профессора. С 1973-го по 1977 год он работал в должности профессора кафедры общей хирургии 1-го ЛМИ. В эти годы Анатолий Михайлович руководил первым в Ленинграде центром трансплантации и лично участвовал в организации пересадки почки. В 1977–1980 годах А.М. Гранов заведовал кафедрой госпитальной хирургии Одесского медицинского института имени Н.И. Пирогова. Вся дальнейшая научная, клиническая и организаторская деятельность Анатолия Михайловича связана с Российским научным центром радиологии и хирургических технологий.

В 1993 году А.М. Гранов был назначен директором Российского научного центра радиологии и хирургических технологий. Благодаря выдающимся организационным способностям Анатолия Михайловича, масштабности его идей, таланту руководителя удалось превратить возглавляемое им учреждение в крупный мультидисциплинарный научный центр мирового уровня.

В 1994 году Анатолий Михайлович стал руководителем программы «Трансплантация печени в Северо-Западном регионе России». В 1998 году под его непосредственным руководством впервые в Северо-Западном регионе была осуществлена ортотопическая трансплантация печени. Это позволило создать и в дальнейшем активно развивать новое направление научно-клинической деятельности возглавляемого академиком А.М. Грановым учреждения – трансплантологию.

Анатолий Михайлович – автор более 500 научных работ, в том числе – 9 монографий и 47 патентов. Под его руководством выполнено и защищено 10 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

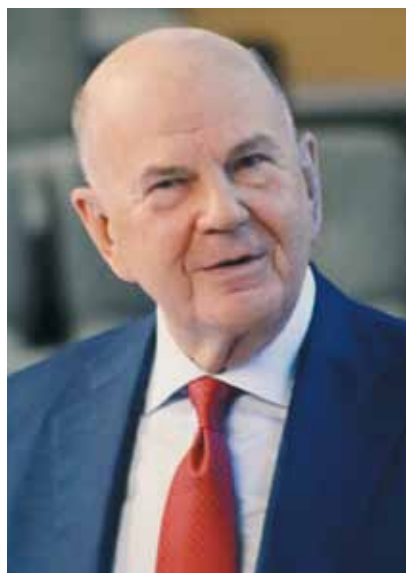
В 1993 году за большой научный вклад в развитие рентгеноэндоваскулярной хирургии в гепатологии А.М. Гранов был удостоен Государственной премии России, а в 2005 году – премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В 2000 году А.М. Гранов был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2002 году – действительным членом РАМН (с 2013 года – академик РАН).

В мае 2011 года Анатолий Михайлович стал почетным гражданином Санкт-Петербурга.

Анатолий Михайлович являлся вице-президентом и почетным членом Российской ассоциации радиологов, почетным членом Санкт-Петербургского радиологического общества, почетным членом правления Хирургического научного общества имени Н.И. Пирогова, директором сотрудничающего центра ВОЗ по гарантии качества лучевой терапии, возглавлял секцию ученого совета Минздрава России «Радиационная медицина и новые медицинские технологии», Проблемную комиссию по интервенционной радиологии научного совета о медицинской радиологии и радиационной медицине РАМН. Он награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2002), III степени (2007), II степени (2012), медалью «За заслуги перед здравоохранением» (2001), являлся лауреатом международной премии «За веру верность», учрежденной Фондом святого всехвального апостола Андрея Первозванного (2003). Ученым советом ОНЦ имени Н.Н. Блохина награжден золотой медалью Н.Н. Блохина «За развитие отечественной онкологической науки» (2003).

Академик Анатолий Михайлович Гранов ушел из жизни 12 мая 2017 года.

22 июня 2017 года ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России присвоено имя академика А.М. Гранова, который возглавлял учреждение на протяжении 24 лет.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ВЛАДИМИРА АЛЕКСЕЕВИЧА ПОРХАНОВА

25 апреля 2022 года отметил свой юбилей Владимир Алексеевич Порханов – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный врач Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского (г. Краснодар), Герой Труда Российской Федерации.

Родился в г. Краснодаре 25 апреля 1947 года. В 1965 году поступил на лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, в 1969-м перевелся на лечебный факультет Кубанского государственного медицинского института, который окончил в 1971 году. С 1971 года работал ординатором, а впоследствии врачом-хирургом легочно-хирургического отделения Краснодарского краевого противотуберкулезного диспансера, а с 1975 года – врачом-хирургом больницы скорой медицинской помощи города Краснодара. С 1980-го по 1988 год заведовал легочно-хирургическим отделением Краснодарского краевого противотуберкулезного диспансера.

В 1986 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Повышение эффективности одномоментных резекций легких из трансстернального доступа у больных туберкулезом». С 1989-го по 2002 год работал в Городской больнице № 2 г. Краснодара, где организовал и возглавил торакальное отделение. В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Торакоскопическая и видеоконтролируемая торакальная хирургия легких и средостения». В том же году занял должность заведующего кафедрой онкологии Кубанского медицинского института.

В 2002 году был назначен главным врачом государственного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 4 – Центр грудной хирургии». В 2004 г. Центр грудной хирургии был объединен с Краевой клинической больницей № 1, которую возглавил В.А. Порханов.

В.А. Порханов и по настоящее время является главным врачом НИИ – Краевая клиническая больница № 1, которая под его руководством обрела статус НИИ и превратилась в ведущий российский научно-исследовательский центр.

Научные интересы и организаторские способности Владимира Алексеевича Порханова позволили создать уникальную разноплановую школу торакальной хирургии. Владимир Алексеевич – автор 350 научных работ в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, из них 7 монографий и 1 учебника. Под его научным руководством защищено 15 кандидатских и 11 докторских диссертаций.

В 2017 году Владимиру Алексеевичу присвоено звание Героя Труда Российской Федерации. Награжден медалью «За выдающийся вклад в развитие Кубани» I степени (2000), орденом Почета (2000), национальной премией в области медицины «Призвание» (2002) в номинации «За уникальную операцию, спасшую жизнь больного», медалью «Герой труда Кубани» (2003), медалью имени П. Эрлиха (2004), премией имени А.Н. Бакулева (2005), удостоен звания «Почетный гражданин Краснодар» (2003). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени (2007, 2012), орденом имени Гиппократ (2009), премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца» (2014), почетной грамотой Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации (2016), медалью «Слава Адыгеи» (2016), медалью «За заслуги в неотложной медицине» (2016), Государственной премией Российской Федерации за научное обоснование и внедрение в клиническую практику новой концепции снижения заболеваемости и смертности у пациентов со стенотическими заболеваниями трахеи (2019).

Владимир Алексеевич является членом проблемной комиссии «Торакальная хирургия» РАН, членом Европейского общества торакальной хирургии, членом Европейского общества кардиоторакальной хирургии, членом Международной ассоциации по изучению лечения рака легкого, председателем диссертационного совета Д 208.038.01 при Кубанском государственном медицинском университете, главным торакальным хирургом Краснодарского края.

С 2009 года по инициативе главного врача, профессора, академика РАН Владимира Алексеевича Порханова на базе ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» получает новый импульс развития трансплантология. Владимир Алексеевич первым в Краснодаре в 2010 году выполнил операцию по пересадке легких. В настоящее время ГБУЗ «НИИ–ККБ № 1» является одним из российских центров трансплантологии. Врачами больницы проведено 909 операций. В больнице успешно проводят операции по пересадке сердца, легких, почек, печени, поджелудочной железы.

Сотрудники ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» с главным редактором академиком С.В. Готье сердечно поздравляют выдающегося организатора здравоохранения, талантливого хирурга и ученого, академика В.А. Порханова с юбилеем, желают здоровья и осуществления задуманных планов на благо здоровья населения нашей страны.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ИРИНУ ГРИГОРЬЕВНУ КРАСНОПОЛЬСКУЮ

В апреле 2022 года прошла торжественная презентация книги «Диагноз от Краснополяской. Беседы о главном со звездами медицины», приуроченная к юбилею главного оплота российской медицинской журналистики – Ирины Краснополяской.

Успехи медицины, отношение общественности к научным достижениям и новым технологиям в огромной степени зависят от того, насколько высоки компетенция и уровень ответственности автора, взявшегося раскрыть тему. Именно достоверность публикуемой информации, умение подобрать необходимые слова и рассказать просто о сложном зачастую играют ключевую роль в понимании аудиторией аспектов непростых медицинских тематик. Поэтому труд Ирины Григорьевны, не врача, но безусловного эксперта, имеет колоссальное значение для всех медиков страны.

Ирина Григорьевна Краснополяская – удивительный человек, журналист необъятного таланта, бессменный автор рубрики «Медицина» в «Российской газете», публицист, личность, заслужившая авторитет и уважение, наверное, у всех врачей России. Ирина Григорьевна на протяжении многих лет помогает пациентам со всей страны не только словом, но и делом, имеет множество наград от благотворительных, общественных и медицинских организаций и звание Героя Труда «за особые трудовые заслуги перед государством и народом».

Транслируя обществу достижения и возможности отечественных специалистов, но при этом всегда честно говоря о проблемах российской медицины, Ирина Григорьевна заработала репутацию посла истины, неизменно занимающего позицию рядового пациента.

Именно по этим причинам книга, которая была презентована 29 апреля, в юбилей Ирины Краснополяской, заслужила огромное внимание медицинского сообщества. За 60 лет освещения медицинской тематики в СМИ Ирина Григорьевна видела многое, но последние два года, связанные с периодом пандемии, вдохновили ее собрать воедино наиболее актуальные мысли выдающихся деятелей российской медицины. Она содержит 29 небольших интервью о главном, о том, что позволило нам преодолеть этот непростой рубеж, и о том, к чему мы должны стремиться сегодня.

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 виде одного файла Microsoft Word (шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала), который необходимо направить в электронную редакцию в соответствии с указаниями на сайте журнала. <https://journal.transpl.ru>.

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.

The manuscript should be presented in Microsoft Word format A4, 1.5 spacing, and Times New Roman font size 12. Submit your article to the online submission system in accordance with the instructions on the journal's website <https://journal.transpl.ru>.

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 Lib-

rary 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
Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: dim_vel@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – к. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).

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 24.06.22.

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 25243