

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

УЧРЕДИТЕЛИ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»
ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ ИГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

2022. Том XXIV. № 3

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

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

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

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. № 3

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. Stakanova
(Moscow, Russia), PhD.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

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

EDITORIAL COUNCIL

- S.F. Bagnenko** (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. Sukhikh** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- V.A. Tkachuk** (Moscow, Russia) – PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- 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., профессор
О.О. Руммо (Минск, Республика Беларусь) – академик НАНБ, д. м. н., профессор
Р.Ш. Сaitгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор (редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)
С.М. Хомьяков (Москва, Россия) – к. м. н.
О.М. Цирульникова (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, professor
O.O. Rummo (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor, member of National Academy of Sciences of Belarus
R.Sh. Saitgareev (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>

Подписной индекс в каталоге почты России – ПН380

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Новейшая история трансплантологии:
35 лет трансплантации сердца
и 25 лет родственной трансплантации печени
в Российской Федерации

С.В. Готье

Донорство и трансплантация органов
в Российской Федерации в 2021 году.
XIV сообщение регистра Российского
трансплантологического общества

С.В. Готье, С.М. Хомяков

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Химиоэмболизация печеночной артерии
и развитие ранних артериальных осложнений
после трансплантации печени по поводу
гепатоцеллюлярной карциномы

В.В. Боровик, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов

HBV-инфекция *de novo* у пациентов
после трансплантации печени

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

Использование эндоскопического
лигирования варикозных узлов в комбинации
с неселективными β-блокаторами,
или самостоятельно, в профилактике
кровотечений у больных с асцитом, включенных
в лист ожидания трансплантации печени

*В.Л. Коробка, В.Д. Пасечников, Р.В. Коробка,
Е.С. Пак, А.М. Шаповалов*

Опыт применения инвазивного
гемодинамического мониторинга с помощью
пре- и транспульмональной термодилуции
при трансплантации легких

*А.М. Талызин, С.В. Журавель, М.Ш. Хубутия,
Е.А. Тарабрин, Н.К. Кузнецова*

Ранняя диагностика и лечение синдрома
обкрадывания селезеночной артерией
после трансплантации печени

А.А. Киришин, А.Ю. Терезулов, А.Р. Киришина

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Периоперационный период при трансплантации
с экстремально длительным (более 6 часов)
сроком ишемии донорского сердца

*В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Е.А. Спирина,
Н.Н. Колоскова, В.В. Пчельников, В.М. Хатуцкий,
А.И. Скокова, А.В. Фомичев, Э.З. Алиев, В.В. Боронова,
А.В. Березняк, А.К. Солодовникова*

CONTENTS

EDITORIAL

6 Recent history of transplantology:
35 years of heart transplantation
and 25 years of living related liver transplantation
in the Russian Federation

S.V. Gautier

8 Organ donation and transplantation
in the Russian Federation in 2021.
14th Report from the Registry
of the Russian Transplant Society

S.V. Gautier, S.M. Khomyakov

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

32 Transarterial chemoembolization and early
arterial complications after liver transplantation
for hepatocellular carcinoma

V.V. Borovik., A.A. Polikarpov, D.A. Granov

37 *De novo* hepatitis B virus infection after liver
transplantation

A.D. Nikogosova, D.V. Umrik, O.M. Tsirulnikova

42 Use of endoscopic band ligation alone
and in combination with nonselective beta
blockers for prevention of variceal bleeding
in ascites patients on the liver transplant waiting list

*V.L. Korobka, V.D. Pasetchnikov, R.V. Korobka, E.S. Pak,
A.M. Shapovalov*

51 Experience in the use of invasive hemodynamic
monitoring using prepulmonary and transpulmonary
thermodilution in lung transplantation

*A.M. Talyzin, S.V. Zhuravel, M.Sh. Khubutiya,
E.A. Tarabrin, N.K. Kuznetsova*

57 Early diagnosis and treatment of splenic artery steal
syndrome after liver transplantation

A.A. Kirshin, A.Yu. Teregulov, A.R. Kirshina

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

64 Perioperative period in heart transplantation
with extremely prolonged ischemic times (>6 hours)

*V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, E.A. Spirina,
N.N. Koloskova, V.V. Pchel'nikov, V.M. Khatutskii,
A.I. Skokova, A.V. Fomichev, E.Z. Aliev, V.A. Boronova,
A.V. Berезnyak, A.K. Solodovnikova*

Клинический случай трансплантации сердца пациенту с саркомой сердца

А.Ю. Гончарова, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Н.П. Можейко, А.Р. Закирьянов, Н.Н. Сайфуллина, К.С. Кирьяков, С.В. Готье

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Результаты преclinical испытаний биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы

Л.В. Антонова, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, Е.А. Великанова, В.Г. Матвеева, А.В. Миронов, А.Р. Шабает, Е.А. Сенокосова, Т.В. Глушкова, М.Ю. Синицкий, Р.А. Мухамадияров, Л.С. Барбараш

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Биомаркеры фиброза трансплантированной почки

О.Р. Быстрова, Е.А. Стаханова, М.И. Ильчук, А.А. Улыбышева, О.Е. Гичкун, Д.А. Сайдулаев, О.П. Шевченко

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

Эволюция донорства печени в Москве. Движение в направлении расширенных критериев донорства

М.Г. Минина, Д.В. Воронов, Э.А. Тенчурина

Результаты исследования эффективности прямой коронарной персифляции как метода кондиционирования донорского сердца

М.О. Жульков, Д.А. Сирота, И.С. Зыков, А.К. Сабетов, Х.А. Агаева, А.Г. Макаев, Д.М. Осинцев, А.П. Надеев, В.Е. Кливер, Е.Э. Кливер, А.М. Волков, А.Р. Таркова, А.В. Фомичев, А.М. Чернявский

СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Опыт применения новой методики селективной перфузии головного мозга при реконструктивных вмешательствах на восходящем отделе и дуге аорты

Д.М. Бондаренко, А.Г. Сдвигова, Г.А. Аков, А.С. Иванов, М.К. Луговский, А.Ф. Афанасьев, Р.Ю. Бангаров

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Decellularized homograft for aortic valve replacement two years after lung transplantation

P. Iablonskii, F. Ius, I. Tudorache, A. Martens, S. Sarikouch, J. Salman, A. Haverich, S. Cebotari

74 Heart transplantation for primary cardiac sarcoma
A.Yu. Goncharova, N.N. Koloskova, V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, N.P. Mojeiko, A.R. Zakiryaynov, N.N. Sayfullina, K.S. Kiryakov, S.V. Gautier

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

80 Results of preclinical trials in a sheep model of biodegradable small-diameter vascular grafts

L.V. Antonova, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva, A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.A. Senokosova, T.V. Glushkova, M.Yu. Sinitsky, R.A. Mukhamadiyayov, L.S. Barbarash

TRANSPLANTOMICS

94 Biomarkers of renal transplant fibrosis

O.R. Bystrova, E.A. Stakhanova, M.I. Pchuk, A.A. Ulybysheva, O.E. Gichkun, D.A. Saydulaev, O.P. Shevchenko

ORGAN DONATION

102 Evolution of liver donation in Moscow. Movement towards expanded donor selection criteria

M.G. Minina, D.V. Voronov, E.A. Tenchurina

111 Results of a study of the effectiveness of direct coronary oxygen persufflation as a donor heart conditioning method

M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, I.S. Zykov, A.K. Sabetov, K.A. Agaeva, A.G. Makaev, D.M. Osintsev, A.P. Nadeev, V.E. Kliver, E.E. Kliver, A.M. Volkov, A.R. Tarkova, A.V. Fomichev, A.M. Chernyavsky

RELATED DISCIPLINES

121 Using a new selective antegrade cerebral perfusion technique for ascending aorta and aortic arch repair

D.M. Bondarenko, A.G. Sdvigova, G.A. Akopov, A.S. Ivanov, M.K. Lugovskii, A.F. Afanasiev, R.Yu. Bangarov

CLINICAL CASES

130 Decellularized homograft for aortic valve replacement two years after lung transplantation

P. Iablonskii, F. Ius, I. Tudorache, A. Martens, S. Sarikouch, J. Salman, A. Haverich, S. Cebotari

Двухэтапная реконструктивно-пластическая операция по поводу гигантской олеогранулемы половых органов у пациента с трансплантированной почкой

Ш.Р. Галеев, Р.Е. Шульгин, Ш.Ю. Бижиев, Д.М. Гадаборшев

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

133 Two-stage reconstructive plastic surgery for giant oleogranuloma of the external genitalia in a kidney recipient

Sh.R. Galeev, R.E. Shulgin, S.Yu. Bizhiev, D.M. Gadaborshev

INFORMATION

139 Instructions to authors

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

НОВЕЙШАЯ ИСТОРИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: 35 ЛЕТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА И 25 ЛЕТ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

RECENT HISTORY OF TRANSPLANTOLOGY: 35 YEARS OF HEART TRANSPLANTATION AND 25 YEARS OF LIVING RELATED LIVER TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION

Глубокоуважаемые коллеги!

Открывая любую книгу по трансплантологии, мы обязательно найдем в ней упоминание о глубоких многовековых корнях этого современного инновационного направления медицины со ссылкой на древнеегипетские папирусы или чудо Святых Космы и Дамиана, пришивающих белокожему реципиенту ногу мавра. И хотя мне очень импонирует тезис о том, что идея пересадки органов существует столько же, сколько существует сама медицина, все же реальная история клинической трансплантации вершилась при жизни нынешнего поколения врачей и пациентов, можно сказать, не только на наших глазах, но и в значительной мере – нашими руками. В 2022 году мы отмечаем две значимые даты в истории отечественной трансплантологии – 35 лет успешной трансплантации сердца и 25 лет родственной трансплантации печени детям.

Три с половиной десятилетия назад академик В.И. Шумаков положил начало новой эпохе лечения терминальной сердечной недостаточности в нашей стране, выполнив первую успешную трансплантацию сердца и подарив погибающей двадцатидевятилетней пациентке еще почти десять лет полноценной жизни.

К началу 2022 года количество выполненных в нашей стране трансплантаций сердца



Dear colleagues,

Whenever you open any book on transplantology, you are bound to find a mention of the deep centuries-old roots of this modern, innovative area of medicine with reference to the ancient Egyptian papyri or Saints Cosmas and Damian who miraculously transplanted the black leg of an Ethiopian man onto a white Roman church official to replace his cancerous limb. Although I am very impressed by the thesis that the idea of organ transplantation has existed as long as medicine itself has, the real history of clinical transplantation was actually made in the lifetime of the current generation of doctors and patients, not only before our very eyes but to a large extent, by our hands as well. In 2022, we are celebrating two significant dates in the history of Russian transplantology – 35 years of successful heart transplantation and 25 years of pediatric living related liver transplantation.

Three and a half decades ago, world-renowned Russian surgeon and transplantologist professor Valery Shumakov initiated a new era in the treatment of end-stage heart failure in our country; he performed the first successful heart transplant in our country to a 29-year-old dying patient who lived after for about 10 years.

приблизилось к 2200 операциям, причем почти две трети из них выполнено в НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова. В числе прочих семнадцати клинических центров, работающих по программе трансплантации сердца, наиболее активно работа велась в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), Национальном медицинском исследовательском центре им. ак. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск) и Краевой клинической больнице № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар).

Четверть века назад нами было положено начало новому направлению – трансплантации фрагментов печени детям от живых (родственных) доноров, что позволило излечивать детей с врожденными холестатическими заболеваниями, приводящими к фатальной печеночной недостаточности. Трансплантацию фрагмента печени от родственного донора мы выполняем детям с предельно малой массой тела, начиная с первых месяцев их жизни. Теперь, имея опыт более тысячи таких трансплантаций, мы можем констатировать, что в нашей стране полностью удовлетворяется потребность в указанном виде медицинской помощи.

21–23 сентября 2022 года – даты проведения в Москве XI Всероссийского съезда трансплантологов с международным участием. Центральными темами пленарных заседаний, мастер-классов, дискуссий, научных докладов являются проблемы – возникающие и решаемые – в различных областях отечественной и зарубежной трансплантологии, клеточных технологий и регенеративной медицины.

Уверен, что возможность живого общения, ведение высокопрофессионального диалога, анализ и обсуждение научно-практических вопросов, обмен опытом и уникальными клиническими наблюдениями во время съезда трансплантологов будут полезны для выработки конструктивных решений и послужат стимулом к появлению инновационных идей.

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



By the beginning of 2022, the number of heart transplants performed in our country was close to 2,200; almost two-thirds of them were done at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs in Moscow. Among the other 17 heart transplant centers, the most active so far were Almazov National Medical Research Centre in St. Petersburg, Meshalkin National Medical Research Center in Novosibirsk and Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 in Krasnodar.

A quarter of a century ago, we laid the foundation for a new direction – pediatric living related liver transplantation. This has allowed us to cure children with congenital cholestatic diseases that lead to fatal liver failure. We perform liver transplant from a living related donor in children with extremely low body weight, starting from the first months of birth. Now, having performed over a thousand such transplants, we can categorically state that the need for this type of medical care is being fully met in our country.

The 11th All-Russian Congress of Transplantologists is scheduled to hold on September 21–23, 2022 in Moscow, featuring international participants. The central topics of plenary sessions, master classes, discussions, and scientific reports are the problems of cell technologies and regenerative medicine that are emerging and being addressed in various fields of national and foreign transplantology.

I am confident that the Congress which will be featuring face-to-face contact, highly professional dialogue, analysis and discussion of scientific and practical issues, exchange of experience and unique clinical observations will facilitate constructive solutions and stimulate innovative ideas.

Sincerely,

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-8-31

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2021 ГОДУ

XIV сообщение регистра

Российского трансплантологического общества

С.В. Готье^{1, 2}, С.М. Хомяков^{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

Цель. Провести мониторинг состояния и тенденций в развитии донорства и трансплантации органов в РФ по данным 2021 г. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование руководителей центров трансплантации. Контроль данных осуществлялся по информационной системе учета Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ полученных данных в динамике лет, между отдельными субъектами РФ, между центрами трансплантации. **Результаты.** По данным регистра, в 2021 г. в РФ функционировали 45 программ трансплантации почки, 29 – печени и 17 – сердца. Лист ожидания трансплантации почки в 2021 г. включал примерно 10,5% от общего числа 60 000 пациентов, получающих диализ. Уровень донорской активности в 2021 г. составил 4,5 на 1 млн населения, при этом доля мультиорганных изъятий составила 78,4%, среднее число органов, полученных от одного эффективного донора, – 3,0. В 2021 г. частота трансплантации почки составила 9,5 на 1 млн населения, показатель трансплантации печени – 4,2 на 1 млн населения; показатель трансплантации сердца – 2,0 на 1 млн населения. В 2021 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 18,3% по сравнению с 2020 г. и приблизилось к уровню 2019 г. В Москве уровень донорства составил 23,7 на 1 млн населения, превысив уровень 2019 г. На территории Москвы и Московской области функционировали 12 центров трансплантации, которые выполнили 57,7% от всех трансплантаций почки и 70,5% от всех экстраренальных трансплантаций. Число пациентов с трансплантированными органами в РФ превышает 140 на 1 млн населения. **Заключение.** В 2021 г. в регионах РФ наблюдалось восстановление донорской активности и объемов трансплантационной помощи населению после снижения в 2020 г. на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кроме того, были открыты 7 новых трансплантационных программ. В 2022 г. в РФ ожидается дальнейшее развитие региональных программ донорства и трансплантации органов, повышение их эффективности, увеличение активности центров трансплантации и развитие межрегионального взаимодействия.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, легких, центр трансплантации, лист ожидания, регистр, COVID-19, НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

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

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

ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2021

14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society

S.V. Gautier^{1, 2}, S.M. Khomyakov^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to monitor the current trends and developments in organ donation and transplantation in the Russian Federation based on data from the year 2021. **Materials and methods.** Heads of organ transplant centers were surveyed through questionnaires. Data control was done using the information accounting system of the Russian Ministry of Health. We performed a comparative analysis of data obtained over years from various federal subjects of the Russian Federation and transplantation centers. **Results.** Based on data retrieved from the 2021 Registry, 45 kidney, 29 liver and 17 heart transplantation programs were existing in the Russian Federation as of the year 2021. The kidney transplant waiting list in 2021 included about 10.5% of the 60,000 patients receiving dialysis. Organ donation activity in 2021 was 4.5 per million population, with a 78.4% multi-organ procurement rate and an average of 3.0 organs procured from one effective donor. In 2021, there were 9.5 kidney transplants per million population, 4.2 liver transplants per million population and 2.0 heart transplants per million population. Same year, the number of transplant surgeries performed in the Russian Federation increased by 18.3% compared to the year 2020, reaching the level of 2019. In Moscow, organ donation activity was 23.7 per million population, that of 2019. In 2021, the city of Moscow and the Moscow region accounted for 12 functioning organ transplant centers, performing 57.7% of all kidney transplants and 70.5% of all extrarenal transplants in the country. The number of organ recipients in the Russian Federation has exceeded 140 per million population. **Conclusion.** In 2021, donor activity and volume of transplant care in Russian regions recovered. This was after the decline in 2020 that resulted from the new coronavirus disease (COVID-19) pandemic. In addition, 7 new transplant programs were established. Further development of regional organ donation and transplantation programs, improvement in their efficiency, increase in the activity of transplant centers and development of inter-regional collaboration are expected in the Russian Federation in 2022.

Keywords: organ donation, kidney, liver, heart, lung transplantation, transplant center, waiting list, registry, COVID-19, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2021 гг. [1–12].

Данные регистра предоставляются в следующие международные регистры:

- International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT);
- Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry;
- Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries.

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов

и тканей человека, доноров и реципиентов, действующей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

Ежегодные сообщения регистра – это не только статистические данные за отчетный период, но и их системный анализ с оценкой актуального состояния трансплантационной помощи в Российской Федерации, тенденций и перспектив дальнейшего развития данной отрасли здравоохранения.

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

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

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные, а также Министерству здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ЛИСТЫ ОЖИДАНИЯ

В Российской Федерации центры трансплантации расположены в 35 субъектах РФ с общим населением 103,4 млн человек (рис. 1).

В 2021 году трансплантация почки осуществлялась в 45 центрах, трансплантация печени – в 29, трансплантация сердца – в 17, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 3, трансплантация тонкой кишки – в 1.

В 2021 году различные трансплантационные вмешательства выполнялись в 57 медицинских организациях:

- 19 – это учреждения федерального подчинения, включая 12 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 учреждения Федерального медико-биологического агентства, 1 учреждение Министерства обороны России;
- 38 – это учреждения субъектов РФ.

Еще в 8 медицинских организациях, обладающих трансплантационными технологиями, в 2021 году трансплантации органов не выполнялись в связи с перепрофилированием для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2021 г. в РФ состояло 6313 потенциальных

реципиентов, то есть 10,5% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (по неопубликованным данным регистра Российского диализного общества – около 60 000). Из них 1567 были включены в лист ожидания в 2021 г. впервые. В листе ожидания трансплантации печени в течение 2021 г. состояло 2272 потенциальных реципиента, из них 886 были включены в лист ожидания впервые в 2021 году. В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2021 г. состояло 736 потенциальных реципиентов, из них 326 были включены в лист ожидания впервые в 2021 году. В период с 2012-го по 2021 г. в РФ по мере увеличения числа трансплантаций органов наблюдается увеличение числа пациентов в листах ожидания трансплантации почки почти в 2 раза, печени – в 4,7 раза и сердца – в 1,8 раза [4–12].

В 2021 году в России было выполнено 2318 трансплантаций органов, или 15,9 на 1 млн населения, из них 271 пересадка органов детям (табл. 1 и 2).

Число трансплантаций органов в РФ по сравнению с 2020 годом увеличилось на 18,3% (+358). Темп увеличения трансплантационной активности в РФ в 2021 году оказался выше на 43,2% запланированного в ведомственной целевой программе «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

Ежемесячно выполнялось от 124 (в январе) до 230 (в ноябре) трансплантаций органов (в среднем около 200), рис. 2.

В 2021 году в РФ выполнялось от 69 до 138 трансплантаций почек в месяц, 37–69 трансплантаций печени, 15–30 трансплантаций сердца.

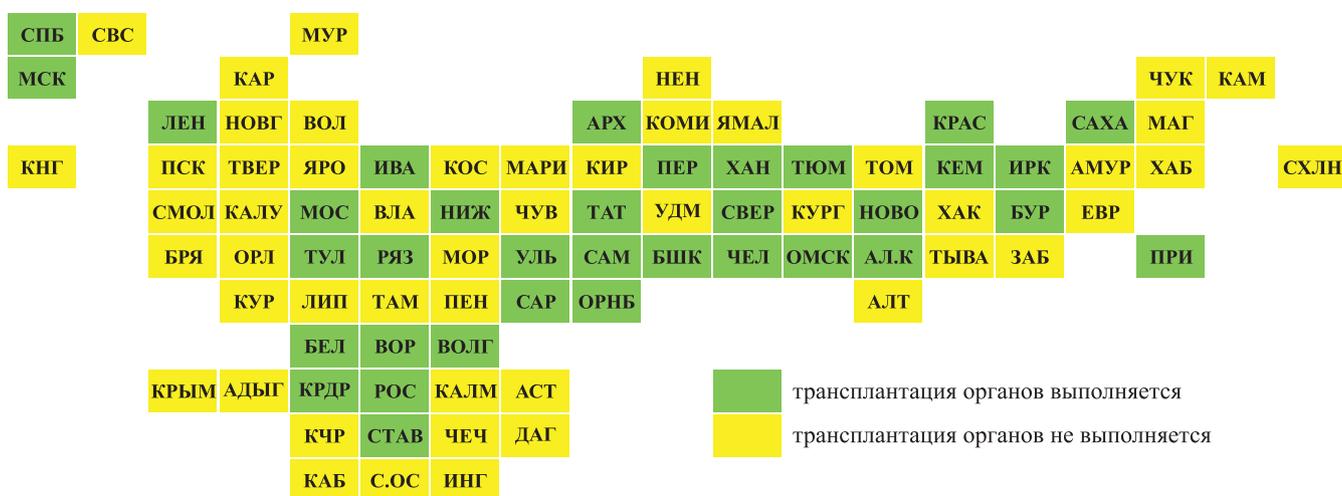


Рис. 1. География центров трансплантации органов в РФ в 2021 году

Fig. 1. Geographic distribution of organ transplant centers in Russia in 2021

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2021 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2052 (88,5%) трансплантаций органов (в 2020 г. – 1842; 94,0%), рис. 3. Еще 266 (11,5%) пересадок органов было выполнено за счет средств субъектов РФ и федерального бюджета.

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 2,6 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 30,3%.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2021 году составили:

- для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и панкреатодуоденального комплекса, тонкой кишки, легких – 991 870 руб.;
 - для трансплантации сердца, печени – 1 257 557 руб.;
 - для трансплантации комплекса «сердце–легкие» – 1 797 532 руб.
- (Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299).

Таблица 1

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2021 году

Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	1016	6,9
Посмертные доноры	652	4,5
Живые (родственные) доноры	364	2,5
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов, из них несовершеннолетним	2318 271	15,9 –
Почка в т. ч. трупная от живого донора из них несовершеннолетним	1384 1183 201 122	9,5 – – –
Печень в т. ч. трупная от живого донора из них несовершеннолетним	618 455 163 134	4,2 – – –
Сердце из них несовершеннолетним	290 15	2,0 –
Поджелудочная железа	10	0,1
Легкие из них несовершеннолетним	13 0	0,1 –
Комплекс «сердце–легкие» из них несовершеннолетним	2 0	– –
Тонкая кишка из них несовершеннолетним	1 0	– –

* – Численность населения РФ в 2021 г. – 146,2 млн чел. (www.gks.ru).

* – The total population in Russia was estimated at 146,2 million people in 2021 (www.gks.ru).

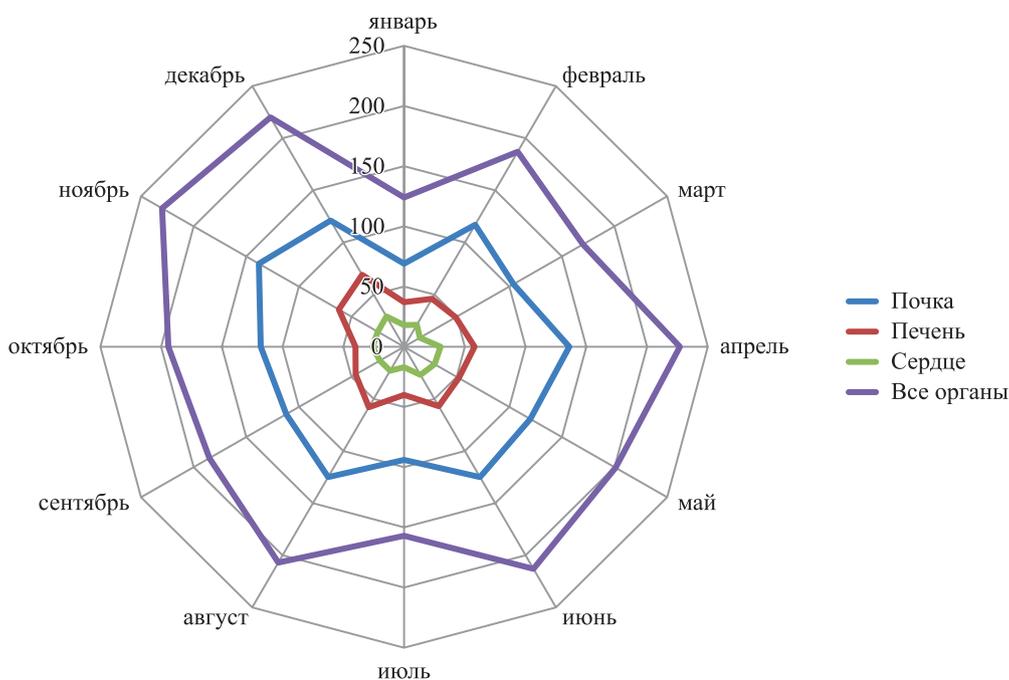


Рис. 2. Число трансплантаций органов по месяцам в 2021 году

Fig. 2. Number of organ transplants by months in 2021

Таблица 2

Трансплантационная активность центров РФ в 2021 году
Transplantation activity in the Russian Federation in 2021

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка (всего)	Почка трупная	Почка родственная	Печень (всего)	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце–легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.1.	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	684	283	185	98	177	76	101	211	2	9	2	0
1.2.	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский, ЮФО	32	28	12	16	4	4	0	0	0	0	0	0
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	51	51	39	12	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	40	40	38	2	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	23	14	12	2	8	0	8	0	1	0	0	0
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	54	13	11	2	41	14	27	0	0	0	0	0
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
7	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО	15	15	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, ЦФО	127	87	87	0	40	40	0	0	0	0	0	0
9	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	369	231	231	0	122	121	1	5	7	3	0	1
10	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	6	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0
11	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область, ЦФО	59	40	40	0	19	19	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
12	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (КБ № 119), Московская область, ЦФО	27	25	19	6	0	0	0	2	0	0	0	0
13	ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	5	4	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0
14	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО	15	11	11	0	4	4	0	0	0	0	0	0
17	ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Ивановская область, ЦФО	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	10	6	6	0	4	4	0	0	0	0	0	0
19	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	45	27	27	0	10	10	0	8	0	0	0	0
20	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	20	20	7	13	0	0	0	0	0	0	0	0
21	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	56	35	35	0	14	13	1	7	0	0	0	0
22	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	12	0	0	0	12	12	0	0	0	0	0	0
23	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	22	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0	0
24	ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	26	19	16	3	6	6	0	0	0	1	0	0
25	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	22	20	20	0	2	2	0	0	0	0	0	0
26	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	10	0	0	0	10	10	0	0	0	0	0	0
28	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	22	22	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
30	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	8	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0
31	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	72	25	19	6	47	29	18	0	0	0	0	0
32	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
33	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	51	51	49	2	0	0	0	0	0	0	0	0
34	ГАУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	4	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0
35	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	18	11	11	0	7	7	0	0	0	0	0	0
36	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, СФО	17	16	16	0	1	1	0	0	0	0	0	0
37	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
38	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	21	17	17	0	4	4	0	0	0	0	0	0
39	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	27	16	16	0	8	8	0	3	0	0	0	0
40	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	41	27	27	0	11	11	0	3	0	0	0	0
41	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	10	6	6	0	2	2	0	2	0	0	0	0
42	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	15	12	12	0	1	1	0	2	0	0	0	0
43	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	9	6	4	2	1	1	0	2	0	0	0	0
44	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	47	47	46	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
46	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	28	14	11	3	14	7	7	0	0	0	0	0
48	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	80	52	49	3	28	28	0	0	0	0	0	0
49	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
50	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	50	40	40	0	10	10	0	0	0	0	0	0
51	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
52	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
53	ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
55	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Улан-Удэ, ДФО	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
56	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, ДФО	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого		2318	1384	1183	201	618	455	163	290	10	13	2	1

ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

В 2021 году донорские программы осуществлялись в 33 субъектах РФ.

В Пермском крае, Республике Саха (Якутия), Республике Бурятия выполнялись только трансплантации почки от живого родственного донора.

В 2021 году новые донорские программы открыты в 3 субъектах РФ:

- Республика Бурятия – донорство почки от живого родственного донора;
- Приморский край – донорство органов от посмертного донора;
- Ивановская область – донорство органов от посмертного донора.

Число эффективных посмертных доноров в 2021 г. составило 652, или 4,5 на 1 млн населения (табл. 3).

Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2020 годом увеличилось на 15,6% (+88). Темп увеличения донорской активности в РФ в 2021 году оказался выше на 17,3% запланированного в ведомственной целевой программе «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

Доля эффективных посмертных доноров органов старше 60 лет в 2021 г. составила 16,1% (рис. 4). Доля доноров-мужчин была 65,2%, доноров-женщин – 34,8%.

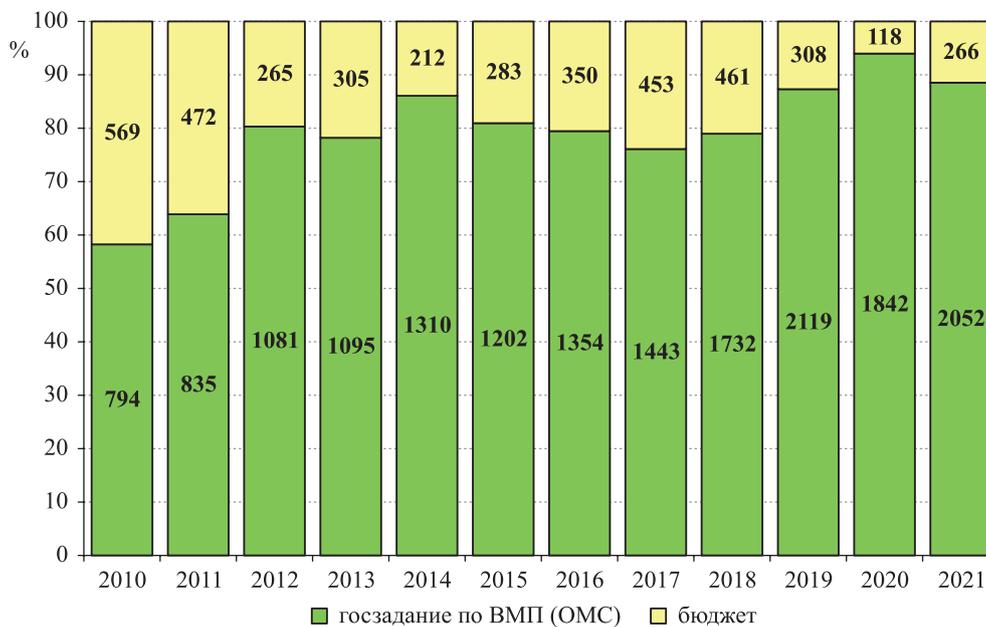


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2021 гг.

Fig. 3. Funding for organ transplants in the Russian Federation in 2010–2021

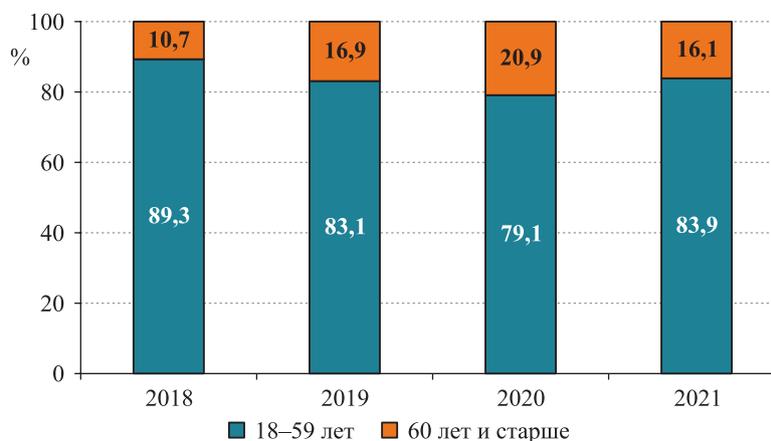


Рис. 4. Возрастная структура эффективных доноров органов в 2018–2021 гг.

Fig 4. Age structure of effective organ donors in 2018–2021

Таблица 3

**Показатели, связанные с посмертным донорством органов в регионах РФ в 2021 г.
Indicators related to deceased organ donation in the regions of the Russian Federation in 2021**

№ пп.	Регион	Население (млн)	Число донорских баз			Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)			В т.ч. с диагнозом «СМЕРТЬ мозга» (абс., %)			В т.ч. мультиорганные доноры (абс., %)			Всего заготовлено органов	В т.ч. заготовлено почек	Коэффициент «количество органов / количество доноров»	Процент заготовленных почек
			4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
	Центр координации органного донорства, регион																	
1	Москва	12,6	23	298	23,7	290	97,3	250	83,9	957	545	3,2	91,4					
	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»)																	
2	Московская область	7,7	13	36	4,7	35	97,2	32	88,9	128	68	3,6	94,4					
	ГУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва																	
3	Белгородская область	1,5	1	2	1,3	2	100,0	1	50,0	5	4	2,5	100,0					
	ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород																	
4	Воронежская область	2,3	3	3	1,3	3	100,0	1	33,3	8	6	2,7	100,0					
	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж																	
5	Тульская область	1,4	1	4	2,9	4	100,0	4	100,0	14	7	3,5	87,5					
	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула																	
6	Рязанская область	1,1	1	11	10,0	11	100,0	7	63,6	33	21	3,0	95,5					
	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО																	
7	Ивановская область	1,0	1	1	1,0	1	100,0	1	100,0	4	2	4,0	100,0					
	БУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново																	
8	Краснодарский край	5,7	2	13	2,3	13	100,0	12	92,3	44	26	3,4	100,0					
	ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар																	
9	Волгоградская область	2,5	2	10	4,0	10	100,0	4	40,0	26	19	2,6	95,0					
	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волгожий																	
10	Ростовская область	4,2	1	21	5,0	21	100,0	21	100,0	63	42	3,0	100,0					
	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону																	
11	Ставропольский край	2,8	1	5	1,8	5	100,0	4	80,0	14	10	2,8	100,0					
	ГУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО																	

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
12	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,4	5	25	4,6	25	100,0	25	100,0	84	44	3,4	88,0
13	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,9	1	12	6,3	12	100,0	9	75,0	35	22	2,9	91,7
14	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	1,1	1	1	0,9	1	100,0	0	0,0	4	2	4,0	100,0
15	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	4	15	5,4	14	93,3	13	86,7	39	21	2,6	70,0
16	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,6	15	28	10,8	18	64,3	15	53,6	74	52	2,6	92,9
17	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	8	3,3	8	100,0	7	87,5	18	11	2,3	68,8
18	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул	2,3	1	7	3,0	7	100,0	6	85,7	20	14	2,9	100,0
19	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	12	12	4,1	12	100,0	10	83,3	32	18	2,7	75,0
20	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	2	14	3,3	14	100,0	12	85,7	41	27	2,9	96,4
21	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,4	1	3	0,9	3	100,0	2	66,7	10	6	3,3	100,0
22	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень	1,5	3	8	5,3	8	100,0	4	50,0	21	14	2,6	87,5
23	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск	1,7	1	2	1,2	2	100,0	2	100,0	7	4	3,5	100,0
24	Самарская область	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	3,1	4	24	7,7	18	75,0	3	12,5	48	47	2,0	97,9
25	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,4	1	6	2,5	6	100,0	4	66,7	16	12	2,7	100,0
26	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,2	3	7	2,2	7	100,0	6	85,7	18	11	2,6	78,6
27	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	2	35	9,0	35	100,0	32	91,4	84	51	2,4	72,9
28	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кувагова», Уфа	4,0	6	21	5,3	21	100,0	12	57,1	55	40	2,6	95,2
29	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	1,9	1	4	2,1	4	100,0	4	100,0	12	8	3,0	100,0
30	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток	1,9	1	3	1,6	3	100,0	0	0,0	6	6	2,0	100,0
31	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	–	1	3	–	3	100,0	3	100,0	13	6	4,3	100,0
32	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск	–	4	10	–	10	100,0	5	50,0	23	17	2,3	85,0
		Всего	146,2	119	652	4,5	626	96,0	511	78,4	1956	1183	3,0	90,7

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (95,5 млн), составила 6,8 на 1 млн населения (табл. 4, 5).

Наиболее высокий показатель донорской активности европейского уровня достигнут в Москве – 23,7 на 1 млн населения (в 2020 г. – 20,9). Еще в 2 субъектах РФ, а именно в Кемеровской области и Рязанской области, показатель донорской активности превысил 10,0 на 1 млн населения. В Рязанской области уровень донорской активности увеличился

почти в 2 раза – с 5,5 на 1 млн населения до 10,8, аналогично следует отметить существенное увеличение уровня донорской активности в Республике Татарстан – с 5,4 до 9,0 эффективных посмертных доноров на 1 млн населения.

Падение донорской активности в 2021 году наблюдалось в Иркутской области – с 6,7 до 3,3 – и в Ставропольском крае – с 4,6 до 1,8 эффективных посмертных доноров на 1 млн населения.

На долю Москвы и Московской области в 2021 г. приходится 51,2% (334) эффективных доноров.

Таблица 4

Рейтинг регионов по донорской активности в 2021 году
Ranking of regions by donor activity in 2021

Субъект РФ (Регион)	Население в 2020 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг		Изм. № в рейтинге
		2021 г.	2020 г.	2021 г.	2020 г.	
Москва	12,6	23,7	20,9	1	1	–
Кемеровская область	2,7	10,8	10,0	2	2	–
Рязанская область	1,1	10,0	5,5	3	6	+3
Республика Татарстан	3,9	9,0	5,4	4	8	+4
Самарская область	3,2	7,7	7,5	5	3	–2
Ленинградская область	1,8	6,3	6,1	6	5	–1
Новосибирская область	2,8	5,4	5,4	7	7	–
Республика Башкортостан	4,1	5,3	4,4	8	11	+3
Тюменская область	1,5	5,3	3,3	9	16	+7
Ростовская область	4,2	5,0	4,3	10	12	+2
Московская область	7,7	4,7	2,8	11	17	+6
Санкт-Петербург	5,4	4,6	4,6	12	9	–3
Красноярский край*	2,9	4,1	3,4	13	15	–2
Волгоградская область	2,5	4,0	4,0	14	13	–1
Иркутская область	2,4	3,3	6,7	15	4	–11
Свердловская область	4,3	3,3	1,4	16	23	+7
Алтайский край	2,3	3,0	3,9	17	14	–3
Тульская область	1,4	2,9	2,0	18	19	+1
Саратовская область	2,4	2,5	0,0	19	29	+10
Краснодарский край	5,6	2,3	2,3	20	18	–2
Нижегородская область	3,2	2,2	1,6	21	22	+1
Оренбургская область	1,9	2,1	0,5	22	28	+6
Ставропольский край	2,8	1,8	4,6	23	10	–13
Приморский край	1,9	1,6	0,0	24	–	+9
Белгородская область	1,5	1,3	1,3	25	24	–1
Воронежская область	2,3	1,3	1,7	26	21	–5
ХМАО – Югра	1,7	1,2	1,8	27	20	–7
Ивановская область	1,0	1,0	0,0	28	–	+9
Архангельская область	1,1	0,9	0,9	29	26	–3
Челябинская область	3,5	0,9	0,9	30	27	–3
Омская область	1,9	0,0	1,1	31	25	–6
Республика Саха (Якутия)	1,0	0,0	0,0	32	30	–2
Россия (85 субъектов РФ)	146,2	4,5	3,9	–	–	–

* – Без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

* – Excluding the donor program FSRCC under FMBA, Krasnoyarsk.

Таблица 5

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2021 гг.
Deceased organ donors in 2006–2021

№ п/п	Регион	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021	
		Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)		
1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33		
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41	195	+12	218	+23	277	+59	263	-14	298	+35	
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5	75	+36	68	-7	41	-27	21	-20	36	+15	
3	Белгородская область		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	2	+1	5	+3	4	-1	4	4	0	4	0	4	0	2	-2	2	0	
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3	1	-3	8	+7	8	0	4	-4	3	-1	
5	Тульская область																										2	+2	3	+1	4	+1	
6	Рязанская область																								2	+2	13	+11	6	-7	11	+5	
7	Ивановская область																													1	+1		
8	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	20	+1	23	+3	13	-10	13	0	
9	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0	9	+1	9	0	10	+1	10	0	10	0	
10	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	21	+2	18	-3	21	+3	
11	Ставропольский край																								2	+2	3	+1	13	+10	5	-8	
12	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8	29	-2	31	+2	34	+3	53	+19	25	-28	25	0	
13	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2	12	+5	11	-1	15	+4	7	-8	11	+4	12	+1	
14	Архангельская область																									5	+5	5	0	1	-4	1	0

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33		
15	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+5	17	+3	23	+6	15	-8	15	0		
16	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	40	+10	27	-13	28	+1		
17	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9	16	0	8	-8		
18	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	2	-1	2	0	0	-2		
19	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	8	0	9	+1	7	-2		
20	Красноярский край																3	+3	6	+3	6	0	27	+9	16	прим.	13	-3	10	-3	12	+2		
21	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	24	0	6	-18	14	+8		
22	Челябинская область								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	4	4	0	3	-1	3	0		
23	Тюменская область																						4	+4	13	+9	13	0	5	-8	8	+3		
24	ХМАО – Югра																						3	+3	4	+1	5	+1	3	-2	2	-1		
25	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	25	+2	24	-1	24	0		
26	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	8	+1	10	+2	0	-10	6	+6	
27	Нижегородская область																																	
28	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11	21	+6	35	+14		
29	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	-2	24	+4	18	-6	21	+3		
30	Оренбургская область																																	
31	Республика Саха (Якутия)																																	
32	Приморский край																																	
33	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	1	-4	1	0	3	+2		
34	ФМБА, Красноярск																									24	прим.	16	-8	8	-8	10	+2	
	ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	487	+53	564	+78	639	+74	732	+93	564	-168	652	+88		

Примечание. Донорская активность ФСКНЦ ФМБА, Красноярск, представлена в виде отдельной программы.
 Note. Donor activity of FSRCC under FMBA, Krasnoyarsk, is presented as a separate program.

Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 626, их доля в общем пуле эффективных доноров составила 96,0%, рис. 5.

Все донорские программы используют протокол диагностики смерти человека на основании диагноза «смерть мозга», в 25 субъектах РФ донорские программы работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга».

В 2021 году всего было выполнено 511 мультиорганных изъятий, доля мультиорганных изъятий от общего числа изъятий (652) составила 78,4%. По сравнению с 2020 г. число мультиорганных изъятий увеличилось на 21,4% (+90). 18 донорских программ работали с долей мультиорганных изъятий (более 70%), причем 6 из них с результатом 100%: Тульская область, Ивановская область, Ростовская область, Санкт-Петербург, ХМАО – Югра, Оренбургская область.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров в 2021 году составил 282, или 55,2% от общего числа мультиорганных доноров в стране.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, в 2021 г. составило 3,0 (в 2020 г. – 2,9). Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстраренальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: Московская область (3,6); Тульская область (3,5), ХМАО – Югра (3,5), Санкт-Петербург (3,4), Москва (3,2), Рязанская область (3,0), Ростовская область (3,0).

В 2021 г. показатель использования донорских почек превысил 90,0% и составил 90,7%. В 22 регионах этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в 3 регионах между 80–90% и в 5 программах составил менее 80%. По данному показателю от других регионов отстают: Иркутская область (68,8%), Новосибирская область (70%), Республика Татарстан (72,9%).

В 2021 году число изъятий органов у живых родственных доноров составило 364, или 35,8% от общего числа изъятий 1016.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2021 году всего было выполнено 1384 трансплантации почки (9,5 на 1 млн населения), рис. 6.

По сравнению с 2020 г. число трансплантаций почки увеличилось на 23,1% (+260).

Новые программы трансплантации почки были открыты в Республике Бурятия (Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ); в Приморском крае (Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток); в Ивановской области (Ивановская областная клиническая больница, Иваново).

Число трансплантаций почки от посмертного донора в 2021 г. составило 1183, или 8,1 на 1 млн населения. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 201, или 1,4 на 1 млн населения (рис. 6).

В табл. 6 и на рис. 7 представлены центры трансплантации почки, в которых было сделано наибольшее число пересадок почки по итогам 2021 года.

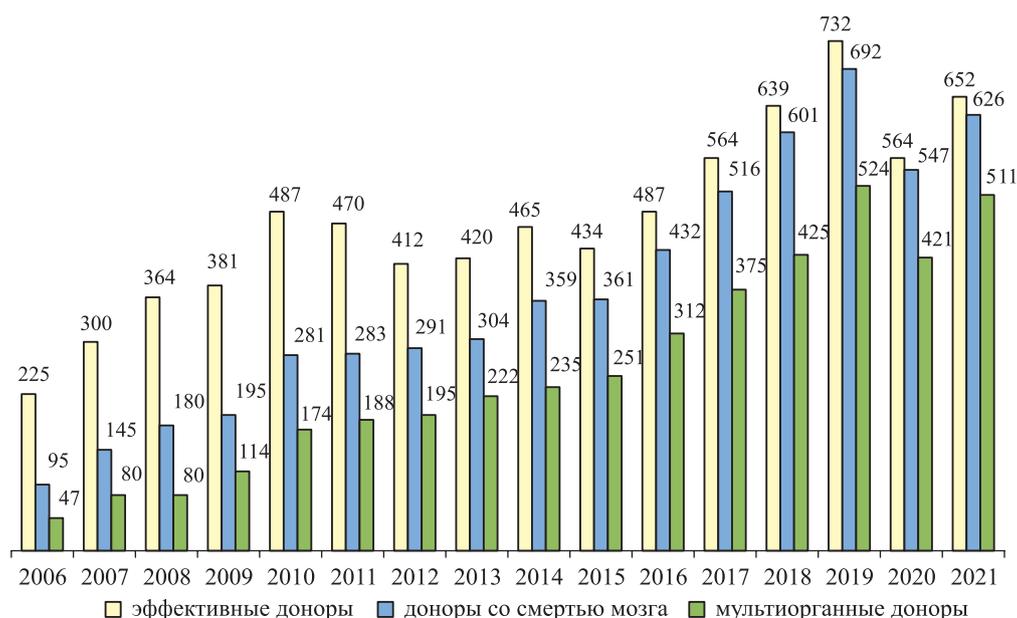


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2021 гг.

Fig. 5. Structure of effective organ donors in the Russian Federation in 2006–2021

Рейтинг прежде всего демонстрирует лидерство и устойчивость трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что, в свою очередь, является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного

донорства. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Республики Татарстан и Кемеровской области, устойчивость и объемы программ трансплантации почки в Самарской области, в Республике Башкортостан и

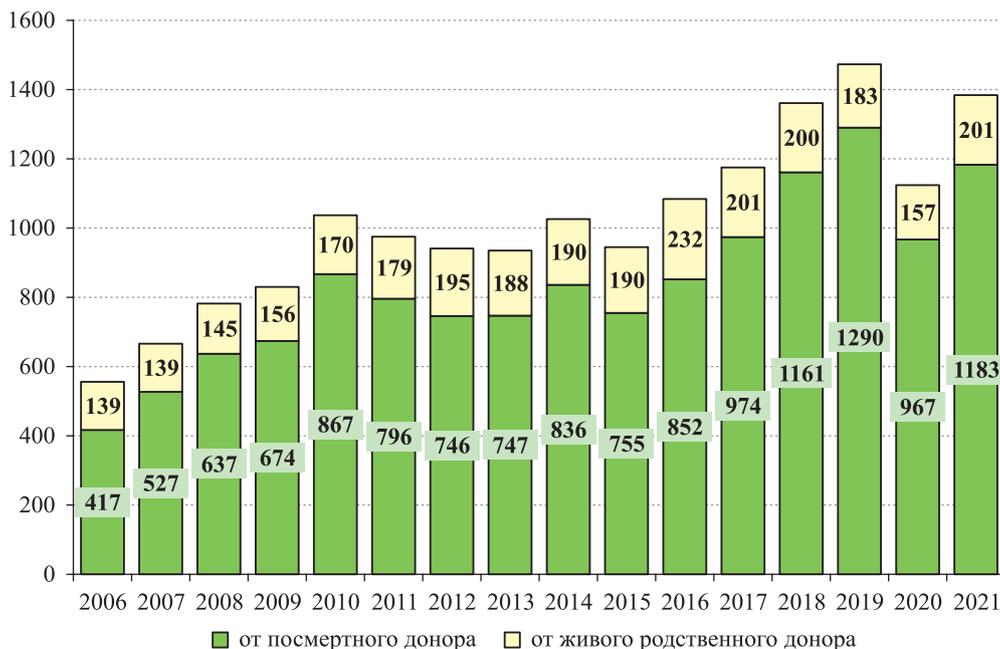


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2021 гг.

Fig. 6. Kidney transplantation in the Russian Federation in 2006–2021

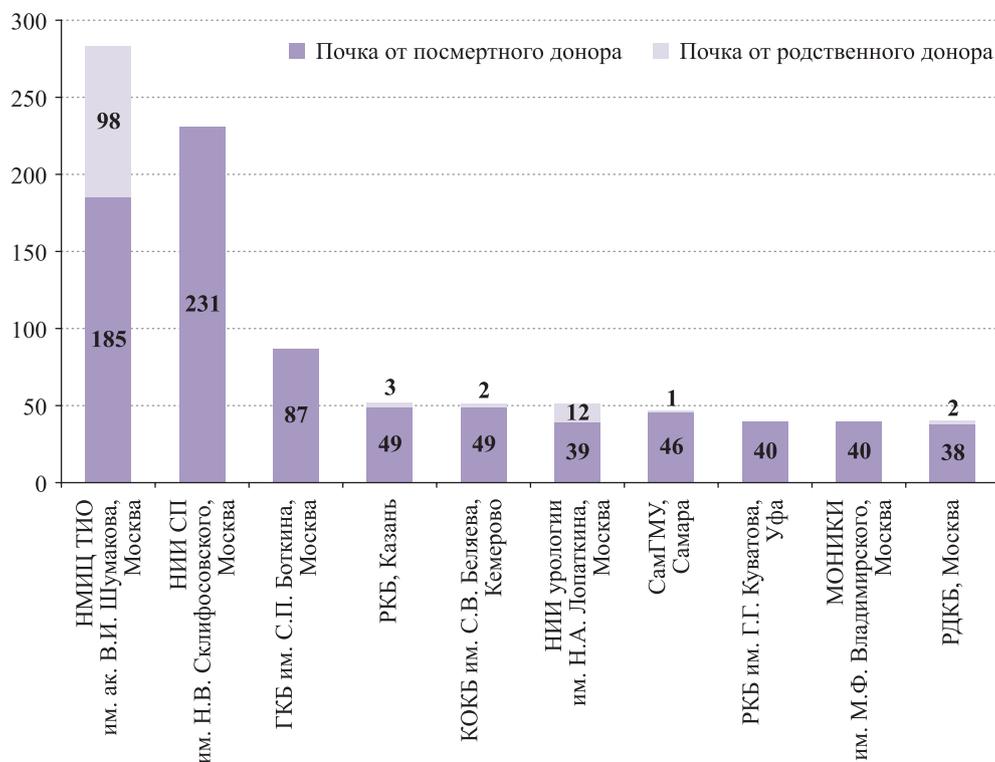


Рис. 7. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

Fig. 7. Leading medical institutions in terms of number of kidney transplants performed

Московской области, дальнейшее развитие программы трансплантации почки детям в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) и РДКБ (Москва). Ведущая роль программы трансплантации почки от живого родственного донора принадлежит НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) – 114 пересадок (56,7% от общего числа пересадок родственной почки в РФ).

В 2021 г. 6 центров трансплантации почки выполнили более 50 операций за год – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (311), НИИСП им. Н.В. Склифосовского (231), ГКБ им. С.П. Боткина (87), Республиканская клиническая больница, Казань (52), Кемеровская ОКБ им. С.В. Беляева (51), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (51). От 30 до 49 операций за год сделали 5 центров, еще 12 центров выполнили от 15 до 29.

В 2021 году 21 центр выполнял родственные трансплантации почки, всего была проведена 201 трансплантация. Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2021 г. составила 14,5% от общего числа трансплантаций почки (в 2020 г. – 13,4%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2021 г. выполнялись в 6 центрах, всего было проведено 122 пересадки почки (2020 г. – 121), в том числе в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (61), в РДКБ (40), в НМИЦ здоровья детей (15), рис. 8.

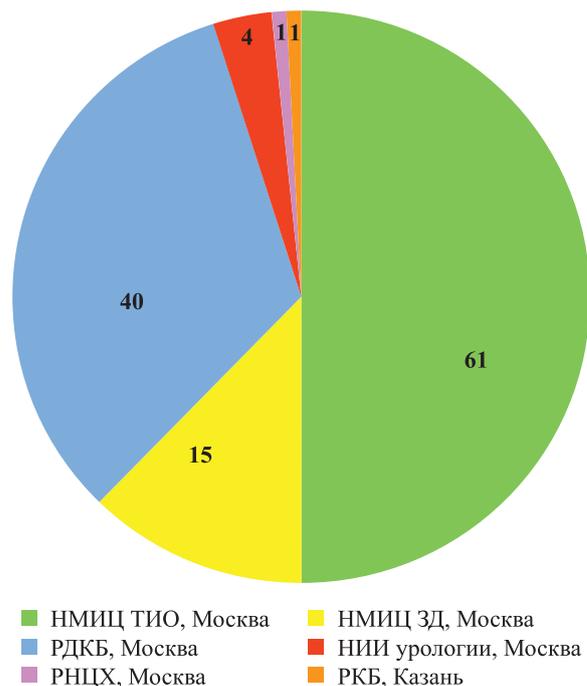


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2021 году

Fig. 8. Pediatric kidney transplantation in the Russian Federation in 2021

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В 2021 г. было выполнено 290 трансплантаций сердца (2,0 на 1 млн населения), из них 15 пересадок детям (несовершеннолетним), и 2 пересадки

Таблица 6

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки Leading medical institutions in terms of number of kidney transplants performed

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2021 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	283
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	231
3	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	87
4	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	52
5	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	51
6	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва	51
7	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	47
8	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	40
9	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	40
10	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва	40
	ИТОГО	922
	66,6% от общего числа пересадок почки в РФ (1384)	

комплекса «сердце–легкие» (в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Трансплантации сердца выполнялись в 17 центрах. Новые программы трансплантации сердца открыты в 2 субъектах РФ:

- в Тюменской области (Областная клиническая больница № 1, Тюмень);
- в ХМАО – Югре (Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск).

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 72,9% (213, включая 2 сердечно-легочных комплекса) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Программа трансплантации сердца в этом центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране. Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, более 10 трансплантаций сердца в РФ выполняется только в НМИЦ им. В.А. Алмазова (22). Еще 5 центров трансплантации выполнили от 5 до 8 трансплантаций сердца: НИИСП им. Н.В. Склифосовского (Москва), ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар), РОКБ (Ростов-на-Дону), НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск), РКБ (Уфа). Остальные 10 (50,0%) выполнили менее 5 трансплантаций сердца за год.

Трансплантации легких в 2021 г. выполнялись в 3 центрах трансплантации, всего было выполнено 13 пересадок легких и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие»: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 9 пересадок легких и 2 комплекса, в НИИСП им. Н.В. Склифосовского – 3 пересадки легких, СПГМУ им. ак. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) – 1.

В табл. 7 и на рис. 9 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сде-

лано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2021 года.

В 2021 г. всего было выполнено 618 трансплантаций печени (4,2 на 1 млн населения), из них 134 пересадки детям (несовершеннолетним). Для сравнения: в 2020 г. в стране было выполнено 559 пересадок печени (3,8 на 1 млн населения), из них 131 трансплантация детям.

Трансплантации печени выполнялись в 29 центрах. В 2021 г. была открыта новая программа трансплантации печени – в ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» сделано 6 пересадок печени от посмертного донора. В РКБ Казани число пересадок печени увеличилось до 28 (с 2019 г. в 2 раза).

В России 2 центра трансплантации выполняют более 100 пересадок печени в год – НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (181) и НИИСП им. Н.В. Склифосовского (122). Еще 4 центра трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (41), ГНОКБ (47), ГКБ им. С.П. Боткина (40); РКБ, Казань (28).

Доля центров трансплантации Москвы и Московской области (8) в трансплантации печени в 2021 г. составила 67,5% (417 пересадок); в 2020 г. – 69,8% (390 пересадок).

В табл. 8 и на рис. 10 представлены центры трансплантации печени, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2021 года.

Рейтинг демонстрирует лидерство и устойчивость трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства и использования

Таблица 7

Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

Medical institutions that have performed ≥5 heart transplants

Ранг	Центры, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2021 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	213
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	22
3	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	8
4	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	8
5	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	7
6	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	5
7	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа	5
	ИТОГО	268
	92,4% от общего числа пересадок сердца в РФ (290)	

технологии пересадки части печени от живого родственного донора. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ

Республики Татарстан и Новосибирской области; ведущую роль педиатрической программы трансплантации печени от живого родственного донора в

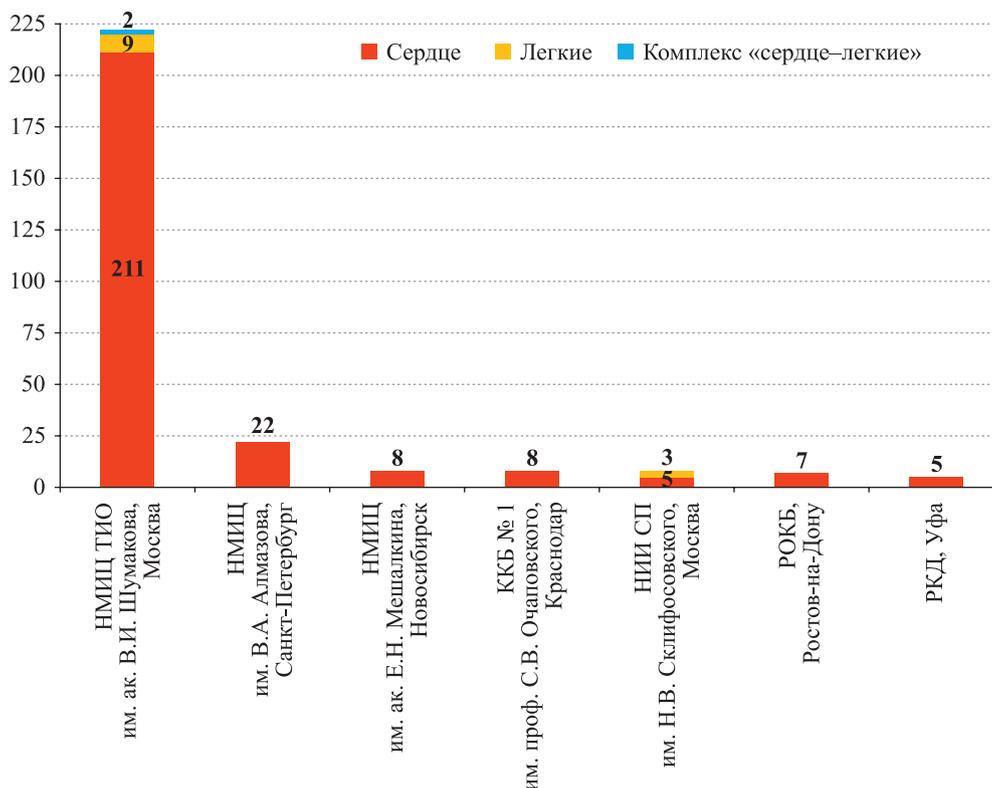


Рис. 9. Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

Fig. 9. Medical institutions that have performed ≥ 5 heart transplants

Таблица 8

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени
Leading medical institutions in terms of number of liver transplants performed

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2021 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	181
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	122
3	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	47
4	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	41
5	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	40
6	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	28
7	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	19
8	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	14
9	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	14
10	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	12
	ИТОГО	518
	83,8% от общего числа пересадок печени в РФ (618)	

НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва), эффективность которой (100 пересадок) превышает число трансплантаций печени в 8 из 10 центров трансплантации, представленных в данном рейтинге.

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 7 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 163 (26,4%). В 2020 г. было 9 центров, которые выполнили 169 родственных пересадок печени (30,2%).

В 2021 г. были выполнены 134 пересадки печени детям (в основном раннего возраста); в 2020 г. – 131. Трансплантации печени детям выполнялись в 4 центрах: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (119), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (8), ГНОКБ (6) и ВМА им. С.М. Кирова (1). В ВМА им. С.М. Кирова трансплантация печени ребенку была сделана впервые.

Трансплантации поджелудочной железы в 2021 г. осуществлялись в 3 центрах трансплантации: НИИСП им. Н.В. Склифосовского (7), НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (2), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (1). Всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2020 г. – 16), все в комплексе с почкой.

В НИИСП им. Н.В. Склифосовского выполнена 1 трансплантация тонкой кишки.

Таким образом, число экстраренальных трансплантаций в 2021 г. составило 934, или 40,3% от общего числа трансплантаций 2318 (в 2020 г. 836, или

42,6%). За период наблюдения с 2006 г. (106) число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 828 (в 8,8 раза), рис. 11. Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстраренальных органов остается определяющим и в 2021 г. составил 663 пересадки (71,0%).

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2021 гг.

ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

Согласно данным Федерального регистра, в РФ на декабрь 2021 г. было 20 724 пациента с трансплантированными органами (141,7 на 1 млн населения), табл. 10.

За 8 лет наблюдений число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 12 171 (142,3%). Число пациентов с трансплантированной почкой оценивается в 13 059 чел. (89,3 на 1 млн); после пересадки печени – 3902 (26,7 на 1 млн); после пересадки сердца – 1725 (11,8 на 1 млн).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2021 году донорские и трансплантационные программы по-прежнему находились под давлением фактора эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19. При этом опыт работы в условиях эпи-

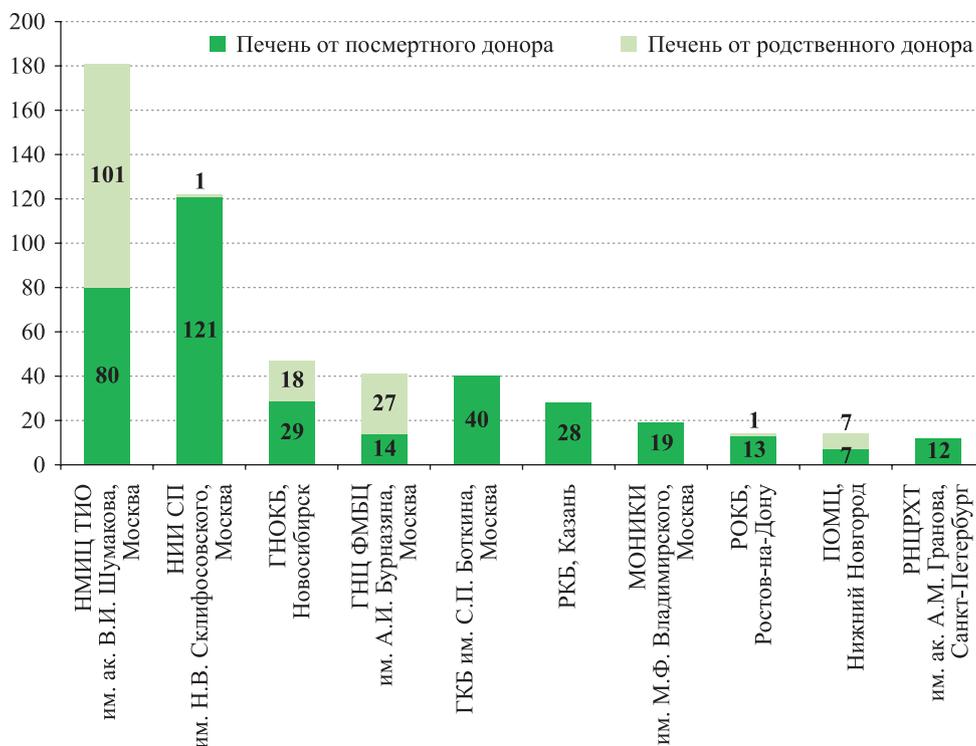


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Fig. 10. Leading medical institutions in terms of number of liver transplants performed

Таблица 9

**Трансплантация органов в России в период 2006–2021 гг.
Organ transplantation in the Russian Federation in 2006–2021**

№ пп.	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021	
		Абс. число	Изменение за год																														
1	Почка всего	556	+110	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139	1175	+91	1361	+186	1473	+112	1124	-349	1384	+258
	в том числе	417	+110	527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122	1161	+187	1290	+129	967	-323	1183	+216
	трупная от живого родст- венного донора	139	0	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31	200	-1	183	-17	157	-26	201	+44
4	Печень всего	88	+29	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60	505	+67	584	+79	559	-25	618	+59
	в том числе	43	+26	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78	341	+34	437	+96	390	-47	455	+65
	трупная от живого родст- венного донора	45	+3	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18	164	+33	147	-17	169	+22	163	-6
7	Сердце	11	+8	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32	282	+30	335	+53	249	-86	290	+41
8	Подже- лудочная железа	6	+5	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0	17	+11	10	-7	16	+6	10	-6
9	Легкие	1	-1	0	0	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	+9	25	0	23	-2	9	-14	13	+4
10	Комплекс «сердце- легкие»											2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	3	+3	2	-1	2	0	2	0
11	Тонкая кишка															1	+1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	+1	1	0
	Всего	662	+151	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192	2193	+297	2427	+234	1960	-467	2318	+358

демии, полученный медицинскими организациями в 2020 году, массовая вакцинация населения и установка на обеспечение населения плановой медицинской помощью в соответствии с программой государственных гарантий позволили не только сохранить объемы трансплантационной помощи, но и существенно отыграть падение 2020 года и приблизиться к уровню 2019 года.

При этом в Москве уровень донорства превысил показатель «доковидного» 2019 года (22,0) и составил 23,7 на 1 млн населения, что позволило МКЦОД обеспечить донорским материалом 10 центров трансплантации, работающих на территории Москвы, для выполнения 957 трансплантаций.

Темп увеличения числа эффективных доноров и числа трансплантаций органов по итогам 2021 года оказался выше предусмотренного в ведомственной целевой программе «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

В 2021 году было открыто 7 новых программ донорства и трансплантации органов:

- ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ (трансплантация почки от живого родственного донора);
- ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток (трансплантация почки от посмертного донора);
- ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново (трансплантация почки от посмертного донора);

- ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (программа трансплантации печени);
- ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень (программа трансплантации сердца);
- БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск (программа трансплантации сердца);
- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург (программа трансплантации печени детям).

В 2021 году продолжилась тенденция к увеличению числа педиатрических трансплантаций, всего была выполнена 271 операция (2019 г. – 227, 2020 г. – 258). Потребность детей, нуждающихся в трансплантации почки и в трансплантации печени, обеспечивается полностью и ограничивается лишь своевременным выявлением и направлением таких пациентов на лечение в центры трансплантации, то же в отношении подростков, нуждающихся в трансплантации сердца.

В 2021 году появилась возможность установки по программе государственных гарантий искусственного левого желудочка сердца детям, в том числе с малыми антропометрическими параметрами, с терминальной сердечной недостаточностью.

В 2021 году в стране было выполнено рекордное число трансплантаций печени – 618, из них 163 – от живого родственного донора.

Проявились предпосылки и планы по дальнейшему развитию донорских и трансплантационных программ в субъектах РФ:

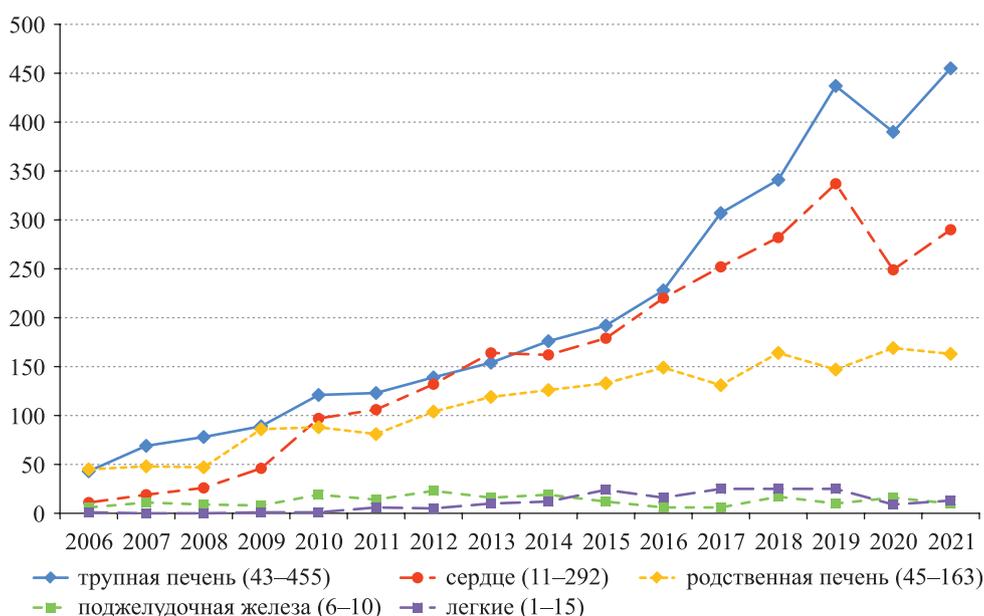


Рис. 11. Трансплантация экстрауренальных органов в 2006–2021 гг.

Fig. 11. Extrarenal organ transplant in 2006–2021

Таблица 10

**Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2021 гг.
Number of organ transplant recipients in the Russian Federation in 2013–2021**

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.																		
	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.*		
	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6	10851	12,4	11880	9,5	12563	5,7	13059	–	–	–
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4	1524	12,5	1725	–	–	–
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	–7,1	24	–7,7	–	–	–	–
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2	3489	15,1	3902	–	–	–
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	467	39,8	654	40,0	808	23,5	909	12,5	1135	24,9	1344	18,4	1497	11,4	–	–	–	–
ИТОГО	8553	9898	15,7	11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3	15 810	15,6	17 637	11,6	19 097	8,3	20 724	8,5	–	–

* – Общее число пациентов с трансплантированными органами представлено из Регистра 14ВЗН, число пациентов с трансплантированной почкой, печенью и сердцем оценочное, так как рассчитано от значения предыдущего года на основании данных о числе трансплантаций органов в 2021 году и данных о средней выживаемости пациентов.

* – The total number of patients with transplanted organs is provided from Register 14B3H, the number of patients with transplanted kidney, liver and heart is estimated, since it is calculated from the previous year based on the data on the number of organ transplants in 2021 and the data on the average survival of patients.

- Кемеровская область – развитие программы трансплантации печени в Кемеровской областной клинической больнице им. С.В. Беляева;
- Рязанская и Тульская области – дальнейшее развитие донорства и трансплантации органов в регионе, межрегиональное взаимодействие;
- Республика Татарстан – развитие программы трансплантации сердца, повышение эффективности использования донорских почек;
- Самарская область – внедрение технологий трансплантации печени и сердца в клиниках СамГМУ, развитие программы трансплантации органов в Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина;
- Новосибирская область – актуализация региональной программы органного донорства;
- Санкт-Петербург – дальнейшее увеличение объемов трансплантационной помощи в соответствии с потребностью населения СЗФО, внедрение программы педиатрической трансплантации органов;
- Волгоградская область – внедрение технологии трансплантации сердца в Филиале НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова;
- Иркутская область – восстановление донорской и трансплантационной активности, внедрение технологии трансплантации сердца в Иркутской областной клинической больнице, повышение эффективности использования донорских почек;
- Свердловская область – дальнейшее увеличение объемов трансплантационной помощи в соответствии с потребностью населения;
- Саратовская область – перезагрузка донорской и трансплантационной программы, внедрение технологии трансплантации печени;
- Краснодарский край – восстановление донорской и трансплантационной активности в соответствии с реальной потребностью населения и донорским ресурсом;
- Челябинская область – повышение донорской и трансплантационной активности;
- Омская область – возобновление программы донорства и трансплантации почки в Омской городской клинической больнице № 1 им. Кабанова А.Н.;
- Ожидается старт новых программ донорства и трансплантации органов в Хабаровском крае, Курской области, Ярославской области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. *Трансплантология 2009: итоги и перспективы*. Вып. I / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2010: 8–20. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. *Transplantology 2009: results and prospects*. Vol. I / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2010: 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011: 18–32. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. *Transplantology: results and prospects*. Vol. II. 2010 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2011: 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2012: 14–37. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2011 (IV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. III. 2011 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2012: 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2013: 8–28. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IV. 2012 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2013: 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2013 (VI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. V. 2013 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2014: 32–57.
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2015: 44–75.

7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 38–71. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 38–71.
8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 33–66. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 33–66.
9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 26–63.
10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 46–85. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 46–85.
11. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году (XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2020: 52–93. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019 (XII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XI. 2019 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2020: 52–93.
12. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году (XIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XII. 2020 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2021: 22–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2020 (XIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XII. 2020 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2021: 22–63.

*Статья поступила в редакцию 12.07.2022 г.
The article was submitted to the journal on 12.07.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-32-36

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ И РАЗВИТИЕ РАННИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПО ПОВОДУ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В.В. Боровик, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы: оценить возможное влияние неoadъювантной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) на развитие артериальных осложнений в раннем периоде ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Материалы и методы.** Работа основана на данных лечения 250 реципиентов. В анализируемую группу выделили 21 пациента с ГЦК. У всех реципиентов, перенесших первичную трансплантацию ($n = 228$), анализировались возможные негативные факторы, влияющие на развитие ранних артериальных осложнений: степень стеатоза аллогraftа, время холодовой и тепловой ишемии, длительность реваскуляризации, уровень артериального давления после реконструкции артерий, объем заместительной гемотрансфузии. **Результаты.** Степень стеатоза аллогraftа не отличалась у пациентов с ГЦК и общей выборкой (ДИ 95%, $p = 0,25$). При проведении ХЭПА не отмечено ранних артериальных осложнений. Достоверной разницы в параметрах консервации, времени артериальной реваскуляризации, уровне систолического артериального давления при запуске кровотока, объеме заместительной гемотрансфузии не получено (ДИ 95%, $p > 0,05$). Частота ранних сосудистых осложнений в исследуемой группе составила 16,7% и не отличалась от всей выборки (ДИ 95%, $p = 0,96$). **Заключение.** Частота ранних артериальных осложнений ОТП у реципиентов, перенесших ХЭПА, достоверно не увеличивается, как по данным литературы, так и собственным результатам. При возникновении сосудистых осложнений ОТП метод выбора в их коррекции – рентгеноэндоваскулярные вмешательства.

Ключевые слова: трансплантация печени, неoadъювантная химиоэмболизация, ранние артериальные осложнения.

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION AND EARLY ARTERIAL COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

V.V. Borovik., A.A. Polikarpov, D.A. Granov

Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to evaluate the possible influence of neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) on development of early arterial complications after orthotopic liver transplantation (OLTx). **Materials and methods.** The work is based on treatment-related data of 250 recipients. The analyzed group included 21 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In all recipients who underwent primary transplantation ($n = 228$), possible negative factors influencing the development of early arterial complications were analyzed, such as degree of allograft steatosis, cold and warm ischemia time, revascularization duration, blood pressure level after arterial reconstruction, and exchange transfusion volume. **Results.** The degree of allograft steatosis did not differ between HCC patients and the general sample (95% CI, $p = 0.25$). No early arterial complications were revealed during TACE. There was no significant difference in preservation parameters, arterial revascularization time, systolic

Для корреспонденции: Боровик Владимир Владимирович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Corresponding author: Vladimir Borovik. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

blood pressure level at blood flow start, and exchange transfusion volume (CI 95%, $p > 0.05$). The incidence of early vascular complications in the study group was 16.7%, it did not differ from the entire sample (95% CI, $p = 0.96$). **Conclusion.** The incidence of early arterial complications of OLTx in patients who underwent TACE does not significantly increase both according to the literature and our own findings. When vascular complications of OLTx occur, image-guided endovascular intervention is the method of choice for treatment.

Keywords: liver transplantation, neoadjuvant chemoembolization, early arterial complications.

ВВЕДЕНИЕ

Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) – признанный метод паллиативного лечения больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). У пациентов с ГЦК и наличием цирротической трансформации органа перед планируемой пересадкой неoadъювантная ХЭПА позволяет достичь уменьшения размеров опухоли, ее биологической активности и продлить время пребывания в листе ожидания без существенной прогрессии. В литературе описаны специфические артериальные осложнения эмболизации – отслойка интимы, стенозы и тромбозы, приводящие к дефициту кровоснабжения органа, развитию ранних осложнений, в том числе у пациентов с последующей трансплантацией печени [2, 3, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на данных лечения 250 реципиентов. В анализируемую группу выделили 21 па-

циента с гепатоцеллюлярной карциномой, из них 9 мужчин и 12 женщин в возрасте от 27,9 до 64,6 года (средний возраст составил $49,7 \pm 7,48$). В абсолютном большинстве развитие гепатоцеллюлярной карциномы отмечено в исходе хронического вирусного гепатита и цирроза печени. Для оценки влияния неoadъювантной ХЭПА на развитие ранних артериальных осложнений у всех реципиентов, перенесших первичную трансплантацию (общая группа, $n = 228$), анализировались возможные негативные проявления. У реципиентов в листе ожидания, перенесших ХЭПА, таковыми являлись диссекция интимы и развитие аневризмы, нарушение артериальной перфузии органа, тромбоз артерии при проведении ангиографии. У восемнадцати реципиентов выполнили от 1 до 7 курсов неoadъювантной ХЭПА, среди них в четырех наблюдениях в сочетании с резекцией печени перед пересадкой. В двух случаях выполняли радиочастотную абляцию и резекцию печени без ХЭПА.

Таблица 1

Варианты неoadъювантной терапии у пациентов в листе ожидания
Neoadjuvant therapy options for patients on the waiting list

№	Пациент, возраст (лет)	Диагноз, стадия	Сопутствующий диагноз	Предшествующее лечение
1	К., 27	ГЦР T4N0M0		4 ХЭПА
2	У., 48	ГЦР T3N0M0	ПБЦ	1 ХЭПА
3	К., 49	ГЦР T3N0M0	ХВГВ	2 ХЭПА
4	К., 43	ГЦР T2N0M0	ХВГВ	1 ХЭПА (ДЕВ)
5	Е., 49	ГЦР T3N0M0	ХВГС	3 ХЭПА
6	К., 53	ГЦР T2N0M0	ХВГВ	4 ХЭПА, открытая РЧА
7	С., 60	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
8	Р., 44	ГЦР T1N0M0	ХВГВ	1 ХЭПА (ДЕВ)
9	З., 54	ГЦР T3N0M0	ХВГС	2 ХЭПА (ДЕВ)
10	К., 52	ГЦР T2N0M0	ХВГС	7 ХЭПА
11	Б., 58	ГЦР T3N0M0	ХВГС	2 ХЭПА, ВЛС, резекция, РЧА
12	Н., 54	ГЦР T2N0M0	ХВГС	5 ХЭПА
13	Т., 44	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
14	С., 47	ГЦР T2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА/TIPS
15	П., 52	ГЦР T3N0M0	ХВГС	6 ХЭПА, ВЛС, резекция
16	Ш., 64	ГЦР T3N0M0	ПБЦ	2 ХЭПА, резекция
17	П., 42	ГЦР T2N0M0	ХВГС	Не проводилось
18	П., 53	ГЦРТ2N0M0	ХВГС	2 ХЭПА
19	Р., 46	ГЦРТ1N0M0	ХВГС	РЧА
20	С., 46	ГЦР T3N0M0	ХВГВ	ВЛС, резекция
21	К., 44	ГЦР T2N0M0	ХВГС	1 ХЭПА

Неoadьювантная терапия не проводилась только у одного пациента.

До проведения неoadьювантной ХЭПА 7 из 21 потенциального кандидата на ОТП не соответствовали Миланским критериям.

После ангиографии и возвратной портографии суперселективно в сосуды, питающие опухоль, вводился эмболизат – суспензия масляного контрастного (липиодол от 4 до 10 мл) и противоопухолевого препаратов (доксорубин 40–60 мг, митомин 10–15 мг) или 70 мг доксорубина в насыщаемых сферах (DEB, пациенты 4, 8 и 9). Процедура могла дополняться механической окклюзией ветвей печеночной артерии, питающих опухоль, мелконарезанной гемостатической губкой. Непосредственных осложнений процедуры не отмечено. Сроки госпитализации для проведения ХЭПА составили от 3 до 9 (в среднем 5) дней. Последующая пересадка печени после неoadьювантного лечения выполнена в сроки от 2 сут до 10 мес.

Во всех наблюдениях холододовая перфузия при заготовке аллогraftа проводилась раствором Кустодиол (НТК «Custodiol», Kohler, Германия) в объеме 8–14 литров. В дальнейшем при трансплантации печени четко фиксировались параметры консервации – время холододовой и тепловой ишемии; длительность проведения артериальной реваскуляризации; уровень артериального давления после реконструкции артерий. Проводили физикальную интраоперационную оценку – наличие пульсирующего кровотока дистальнее сформированного анастомоза, объемную скорость кровотока определяли с помощью ультразвуковой флоуметрии. Адекватным считали объемный кровоток не менее 100 мл/мин. Объем заместительной гемотрансфузии определялся путем математического сложения перелитых донорских и собранных аутоэритроцитарных масс с помощью аппарата Cell saver. Также оценивали период между последней ХЭПА и операцией по пересадке органа. Результаты повторных трансплантаций (n = 22) из исследования исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В распределении по полу и возрасту пациенты с ГЦК, перенесшие неoadьювантную ХЭПА, достоверно не отличались от других реципиентов (p > 0,05 в обеих выборках). Уровень макроvesикулярного стеатоза аллогraftа, подготовленного для пересадки, не отличался в группах пациентов с ГЦК и общей выборкой (ДИ – 95%, p = 0,25). Среди семерых пациентов, изначально не соответствовавших Миланским критериям, в шести случаях проводилась неoadьювантная ХЭПА, которая в половине наблюдений привела к уменьшению размеров опухоли до вышеуказанных критериев. Динамика уровня альфа-фетопротеина до и после проведения комплексного неoadьювантного лечения показала достоверное снижение его медианы – с 86 до 23,6 МЕ/мл (p < 0,05).

Летальных исходов в результате ранних артериальных осложнений ОТП в исследуемой группе не было. Также не отмечено осложнений при проведении ангиографии – повреждения интимы, снижения артериальной перфузии печени при отсроченном исследовании и тромбоза печеночной артерии у пациентов в листе ожидания.

Время холододовой ишемии в анализируемой группе составило в среднем 377,2 мин, тогда как в целом по всем трансплантациям – 397,8 мин, тепловой – 54 и 47,8 мин соответственно (p > 0,05). При запуске артериального кровотока уровень систолического АД ниже 100 мм рт. ст. отмечен у 41,7% из 228 реципиентов и в 33,3% анализируемой группы. Достоверной разницы, влияющей на развитие ранних осложнений, не получено (ДИ 95%, p = 0,49). Объем заместительной гемотрансфузии был сопоставим как у всех больных, так и перенесших неoadьювантное лечение (табл. 2).

Ранние сосудистые осложнения в исследуемой группе были у трех пациентов, что составило 16,7%. В одном случае коррекцию дефицита кровоснабжения проводили интраоперационно путем формирования анастомоза с аортой (пациент № 16). При сочетании стеноза печеночной артерии трансплантата и синдрома обкрадывания (пациент № 14) выполнили успешную баллонную пластику артериального анастомоза и эмболизацию селезеночной артерии через

Таблица 2

Сравнительные показатели и отличия по группам Comparative indicators and differences by groups

Параметры (средние значения)	Общая группа (n = 228)	Анализируемая группа (n = 18)	Достоверность, p
Холододовая ишемия, мин	397,8	377,2	>0,05
Тепловая ишемия, мин	47,8	54	>0,05
Артериальная реваскуляризация, мин	48,3	56	>0,05
Уровень АД при запуске артерии, <100 мм рт. ст./%	41,7	33,3	<0,5
Объем заместительной гемотрансфузии, мл	1520	1572,8	>0,05

4 сут; у одного пациента синдром обкрадывания ликвидировали эмболизацией селезеночной артерии через 6 сут после ОТП (пациент № 18).

Следует отметить случай позднего артериального тромбоза печеночной артерии с развитием некротического холангита, который наблюдался через 32 сут и не был связан с процедурой ХЭПА и техникой ОТП (пациент № 6).

Таким образом, в раннем периоде ОТП частота сосудистых осложнений составила 16,2% у всех пациентов и 16,7% – у реципиентов, получивших неоадьювантную ХЭПА. Достоверной разницы не получено (ДИ 95%, $p = 0,96$).

Одногодичная выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier) составила 91% (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальные и последующие билиарные осложнения являются основной причиной дисфункции трансплантата и гибели пациента после ОТП. Тяжесть ранних сосудистых осложнений трансплантации печени несопоставима с общехирургическими проблемами раннего послеоперационного периода. Тромбоз печеночной артерии приводит к тяжелой дисфункции и утрате трансплантата, что объясняет высокие показатели летальности. Стенозы и перегиб артерии, синдром «обкрадывания» являются причиной артериальной недостаточности пересаженного органа, определяют последующее формирование множественных билиарных стриктур, ухудшение его функции и состояния реципиента, что в итоге требует ретрансплантации в 20–40% случаев [3, 9].

На сегодняшний день ХЭПА является стандартом лечения пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени,

позволяет добиться «снижения стадии заболевания». Это поддерживает статус их пребывания в листе ожидания, в том числе в соответствии с Миланскими критериями [4]. Наш опыт показывает, что проведение суперселективных ХЭПА позволяет продлить нахождение в листе ожидания без значимого прогрессирования 60% потенциальных кандидатов в течение одного года [6, 8].

Серьезные осложнения ХЭПА в виде диссекции интимы и острого тромбоза печеночной артерии возникают, как правило, при выполнении долевых эмболизаций и в связи с малым опытом таких процедур. В нашем центре осуществляется несколько сотен химиоэмболизаций у пациентов со злокачественными опухолями печени ежегодно. Летальность менее 2%, а возникающие побочные эффекты не требуют хирургической коррекции [7].

В современной литературе обсуждается возможная взаимосвязь ранних сосудистых осложнений ОТП у пациентов после неоадьювантной ХЭПА. Так, D. Sneider et al. проанализировали результаты ОТП после ХЭПА у 1122 пациентов в 14 исследованиях. Все работы были ретроспективными, изучались как сосудистые, так и билиарные осложнения ОТП. При этом включались все больные только после ХЭПА с доксорубицином, но сама методика не рассматривалась: авторы в данном метаанализе не разделяли классическую масляную ХЭПА и DEB; допускали проведение долевых эмболизаций при множественных источниках кровоснабжения. Отмечено повышение частоты сосудистых осложнений ОТП после ХЭПА, однако все они недостоверны ($p = 0,02$) [3]. При этом достижение эффекта ХЭПА у пациентов с продвинутыми стадиями ГЦК на фоне цирроза

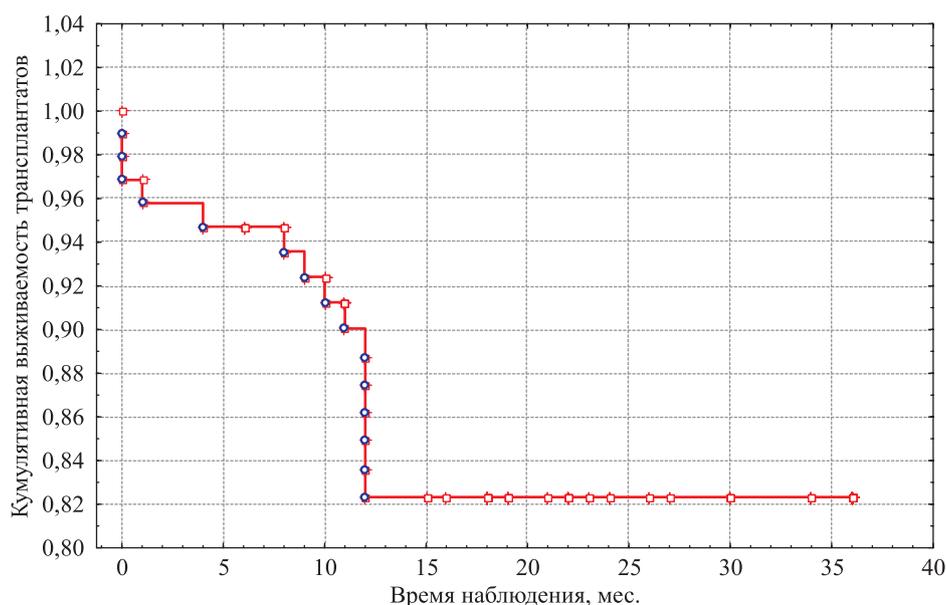


Рис. Кумулятивная выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier)

Fig. Transplant Cumulative Proportion Surviving (Kaplan–Maier)

является мостом к проведению ОТП. Показатели их выживаемости сопоставимы с реципиентами, соответствовавшими Миланским критериям, также ХЭПА потенциально снижает риск рецидива и прогрессирования заболевания [3, 5, 8].

В ряде публикаций изучались гистологические изменения стенки долевых печеночных артерий трансплантата. Так, F. Panaro et al. обнаружили отек стенки артерии, фиброз и геморрагический некроз интимы у 12 из 32 пациентов с неoadьювантной ХЭПА. Однако достоверной разницы числа сосудистых осложнений ОТП (по 28% в группе ХЭПА и группе контроля) и смертности от потери органа (6,25 vs 5,75%) не получено ($p = 0,01$) [4].

В нашем центре процедура ХЭПА у пациентов с ГЦК в листе ожидания ОТП выполняется только с использованием микрокатетерной техники, по определению всегда суперселективно. После осуществления 49 ХЭПА у 18 больных с листа ожидания ОТП в нашем центре последствий процедур не отмечено [6, 8]. При этом частота сосудистых осложнений трансплантации была недостоверна и составила 16,2% у всех пациентов и 16,7% у реципиентов, получивших неoadьювантную ХЭПА ($p = 0,96$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ранних артериальных осложнений ОТП у реципиентов, перенесших ХЭПА, как по данным литературы, так и в наших наблюдениях, не увеличилась.

Достижение эффекта от проводимого неoadьювантного лечения у пациентов с продвинутыми стадиями ГЦК на фоне цирроза является мостом к проведению ОТП. Показатели их выживаемости сопоставимы с реципиентами, соответствовавшими Миланским критериям.

При возникновении сосудистых осложнений ОТП методом выбора для их коррекции являются рентгеноэндоваскулярные вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Li H, Li B, Wei Y, Yan L, Wen T, Wang W et al. Preoperative transarterial chemoembolization does not increase hepatic artery complications after liver transplantation: A single center 12-year experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Sep; 39 (4): 451–457.
2. Gilbo N, Van Praet L, Jochmans I, Sainz-Barriga M, Verslype C, Maleux G et al. Pre-operative trans-catheter arterial chemo-embolization increases hepatic artery thrombosis after liver transplantation – a retrospective study. *Transpl Int*. 2018 Jan; 31 (1): 71–81.
3. Sneider D, Houwen T, Pengel LHM, Polak WG, Dor FJMF, Hartog H. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated With Transarterial Chemoembolization Before Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jan; 102 (1): 88–96.
4. Ogawa K, Takada Y. Role of Pretransplant Treatments for Patients with Hepatocellular Carcinoma Waiting for Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 13; 14 (2): 396.
5. Panaro F, Ramos J, Gallix B, Mercier G, Herrero A, Niampa H et al. Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *HAL*. Id: hal-03562828. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03562828>. Submitted on 9 Feb 2022.
6. Полехин АС, Таразов ПГ, Поликарпов АА, Гранов ДА. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178 (6): 29–35. Polekhin A.S., Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178 (6): 29–35.
7. Поликарпов АА. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 42 с. Polikarpov A.A. Rentgenoendovaskulyarnye vmeshatel'stva v lechenii nerezektabel'nykh zlokachestvennykh opukholey pecheni: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg, 2006. 42 s.
8. Гранов ДА, Полехин АС, Таразов ПГ, Руткин ИО, Тилеубергенов ИИ, Боровик ВВ. Химиоэмболизация печеночных артерий у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза перед трансплантацией печени: прогностическое значение концентрации альфа-фетопротеина. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 52–57. Granov DA, Polekhin AS, Tarazov PG, Rutkin IO, Tileubergenov II, Borovik VV. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: the prognostic value of alpha-fetoprotein concentrations. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 52–57.
9. Моисеенко АВ, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тилеубергенов ИИ, Майстренко ДН, Гранов ДА. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в коррекции артериальных осложнений после ортотопической трансплантации печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021; 15 (1): 51–58. Moiseenko AV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Tileubergenov II, Maystrenko DN, Granov DA. Endovascular interventions in correction of arterial complications after orthotopic liver transplantation. *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2021; 15 (1): 51–58.

*Статья поступила в редакцию 18.03.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.03.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-37-41

HBV-ИНФЕКЦИЯ *DE NOVO* У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

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

Вирусный гепатит В (HBV-инфекция) *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента, страдавшего заболеванием печени, этиологически не связанным с HBV-инфекцией, и не имевшего маркеров HBV-инфекции до операции. **Цель исследования:** проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* и оценить эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени. **Материалы и методы.** В исследовании было рассмотрено 247 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени от посмертного донора в период с 2016-го по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и не имевших до трансплантации маркеров HBV-инфекции. **Результаты.** У 22 (7%) из 247 пациентов были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* в срок от 5 до 69 месяцев. На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. Всем пациентам были назначены аналоги нуклеотидов. В результате проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p = 0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л ($p = 0,025$). После лечения (6 ± 3 мес.) в большинстве случаев (18 человек, 81%) наличие ДНК HBV в плазме крови не определялось. **Заключение.** При своевременном выявлении факторов риска развития HBV-инфекции *de novo*, диагностике ее на ранней стадии и немедленном начале лечения можно предотвратить серьезное повреждение трансплантата.

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

DE NOVO HEPATITIS B VIRUS INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

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

De novo hepatitis B virus (HBV) infection developing after liver transplantation (LTx) is the development of infection in a patient with liver disease etiologically unrelated to HBV infection and who had no preoperative HBV markers. **Objective:** to analyze the clinical features and characteristics of *de novo* HBV infection and evaluate the efficacy of nucleos(t)ide analogue therapy in liver transplant recipients. **Materials and methods.** The study involved 247 adult patients who underwent deceased donor LTx from 2016 to 2022 at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs and who had no pre-transplant HBV markers. **Results.** Twenty-two (7%) of 247 patients had *de novo* HBV markers from 5 to 69 months. At the time HBV DNA was detected, the mean alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in the patients was 53.3 ± 36.4 IU/L and 54.5 ± 33.0 IU/L, respectively. All patients received nucleos(t)ide analogues (NAs). The therapy led to a statistically significant decrease in the mean ALT level to 31.5 ± 24.2 IU/L ($p = 0.049$)

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

and AST to 33.33 ± 21.5 IU/L ($p = 0.025$). In most cases (18 persons, 81%), no serum HBV DNA was detected after treatment (6 ± 3 months). **Conclusion.** Timely detection of *de novo* HBV risk factors, early diagnosis and immediate treatment can prevent severe graft damage.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит В (HBV-инфекция) *de novo* после трансплантации печени представляет собой развитие инфекции у пациента/реципиента, страдавшего заболеванием печени, этиологически не связанным с HBV-инфекцией, и не имевшего маркеров HBV-инфекции до операции. По данным литературы, у пациентов без репликации вируса и даже у пациентов без маркеров перенесенной HBV-инфекции HBV-инфекция *de novo* после ортотопической трансплантации печени наблюдается в 1,7–5% случаев [1]. HBV-инфекция без лечения приводит к тяжелому заболеванию печени, быстрой потере функции трансплантата, развитию цирроза трансплантата, а также к риску ко/супер-инфицирования вирусом гепатита D (HDV).

Цель исследования: проанализировать клинические особенности и характеристики HBV-инфекции *de novo* и оценить эффективность терапии аналогами нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании было рассмотрено 247 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени от посмертного донора в период с 2016-го по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и не имевших до трансплантации маркеров HBV-ин-

фекции. Пациентам после трансплантации печени не реже 1 раза в 3 месяца проводилось стандартное клиническое обследование, включающее опрос и осмотр, рутинные лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение уровня концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови, серологический анализ крови – антитела к гепатиту С, поверхностный антиген гепатита В, HBsAg) и инструментальные (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) исследования. При выявлении положительного HBsAg выполнялось качественное и количественное определение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции, исследование HBV-профиля (HBeAg, anti-HBe, HbcAg, anti-HBc IgM) и антител к вирусу гепатита D. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию в различных сочетаниях. При выявлении маркеров HBV-инфекции пациентам были назначены высокобарьерные аналоги нуклеотидов – энтекавир или тенофовир.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы Statistica 12.6. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 22 (7%) (8 мужчин и 14 женщин) из 247 пациентов были выявлены маркеры HBV-инфекции *de novo* (ДНК HBV, HBsAg) в срок от 5 до 69 месяцев (среднее значение составило $21,4 \pm 17,3$ мес., медиана 17 мес.). Не было выявлено ни одного случая ко/суперинфекции гепатита D.

Наиболее часто показанием к трансплантации печени был цирроз в исходе аутоиммунных заболеваний печени (в исходе аутоиммунного гепатита – АИГ, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита – ПСХ), вирусного гепатита С и токсического поражения печени. Также показанием к трансплантации служила дисфункция трансплантата печени (ретрансплантация по поводу возврата основного заболевания – 1 АИГ и 1 ПСХ), альвеококковое поражение печени, болезнь Байлера и метастазы нейроэндокринной опухоли. Одной пациентке была выполнена симультанная трансплантация печени и почки в связи с наличием поликистоза печени/почек (табл. 1).

У одного пациента HBV-инфекция развилась через 248 мес. после трансплантации печени и привела к поражению трансплантата, потребовавшему

Таблица 1

Исходные заболевания, приведшие к трансплантации печени у пациентов с HBV *de novo*

Underlying diseases leading to liver transplantation in *de novo* HBV infection

Исходное заболевание	Количество пациентов
Аутоиммунный гепатит	4
Гепатит С	3
Первичный билиарный холангит	3
Первичный склерозирующий холангит	3
Токсический гепатит	2
Дисфункция трансплантата печени	2
Альвеококковое поражение печени	1
Поликистоз печени	1
Болезнь Вильсона–Коновалова	1
Метастазы нейроэндокринной опухоли	1
Болезнь Байлера	1

ретрансплантации. У остальных пациентов HBV-инфекция протекала без тяжелых клинических проявлений.

Пациенты продолжали получать иммуносупрессивную терапию в том же объеме, что и до выявления маркеров HBV-инфекции *de novo*. Большинство пациентов получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (10 пациентов, 45%) или монотерапию такролимусом (8 пациентов, 36%), 18% имели трехкомпонентный иммуносупрессивный протокол (табл. 2). Средняя концентрация такролимуса в цельной крови составляла $6,05 \pm 2,01$ нг/мл.

На момент выявления ДНК HBV среднее значение АЛТ у пациентов составило $53,3 \pm 36,4$ Ед/л, АСТ – $54,5 \pm 33,0$ Ед/л. Всем пациентам с положительным ДНК HBV были назначены высокобарьерные аналоги нуклеотидов энтекавир и тенофовир, трем пациентам изначально назначен энтекавир, затем была выполнена конверсия на тенофовира дизопраксила фумарат в связи с сохраняющейся вирусемией. Одна пациентка получала ламивудин, который был в последующем заменен на энтекавир в связи с наличием резистентности к ламивудину (табл. 3).

В результате проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение среднего значения АЛТ до $31,5 \pm 24,2$ Ед/л ($p = 0,049$), АСТ до $33,33 \pm 21,5$ Ед/л ($p = 0,025$). В большинстве случаев (18 человек, 81%) после 6 ± 3 мес. лечения ДНК HBV не определялась. Также у 10 (45%) пациентов зафиксирована сероконверсия HBsAg через $19,7 \pm 9,5$ мес. Из них 7 получали терапию энтекавиром, 3 – тенофовира дизопраксила фумаратом. 12 пациентов (54%) оставались HBsAg-положительными в отсутствие вирусемии. У двух пациентов (9%) терапия аналогами нуклеотидов проводилась не более 4 мес. и вирусная нагрузка составляла $8,0 \times 10^3$ МЕ/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Источником HBV-инфекции, как и в общей популяции, могут являться трансфузии компонентов крови, оперативные вмешательства, в т. ч. стоматологические, и др. Соответственно, выявление маркеров HBV-инфекции возможно на протяжении всей жизни реципиента, что и демонстрирует наше исследование – средний срок до момента появления инфекции составил почти два года. В нашей выборке распространенность HBV-инфекции *de novo* соответствовала данным литературы [2].

Наибольшему риску HBV-инфекции *de novo* подвержены HBsAb- и HBsAb-негативные реципиенты [3]. По данным недавнего исследования, из 1458 пациентов у 21 (1,4%) была выявлена HBV-инфекция *de novo*. Время до выявления инфекции было разным и составляло от 8 до 55 месяцев. У HBsAb-отрицательных реципиентов вероятность развития инфекции *de novo* HBV была статистически значимо

Таблица 2

Иммуносупрессивная терапия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Immunosuppressive therapy in patients with *de novo* HBV infection

Схема терапии	Количество пациентов
Такролимус	8
Такролимус + ММФ	7
Такролимус + ММФ + Метилпреднизолон	4
Такролимус + Эверолимус	2
Такролимус + Метилпреднизолон	1

Примечание. ММФ – микофеноловая кислота / микофенолата мофетил.

Note. ММФ – mycophenolic acid / mycophenolate mofetil.

Таблица 3

Противовирусная терапия у пациентов с HBV-инфекцией *de novo*

Antiviral therapy in patients with *de novo* HBV infection

Препарат	Количество пациентов
Энтекавир	14
Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Энтекавир → Тенофовира дизопраксила фумарат	3
Тенофовира алафенамид	1
Ламивудин → Энтекавир	1

выше, чем у HBsAb-положительных реципиентов (22,6% против 9,1%). Частота инфицирования вирусом гепатита В *de novo* не различалась в зависимости от статуса HBs-антител у реципиента [4].

Для предотвращения развития HBV-инфекции *de novo* имеются три основных подхода: активная иммунизация (вакцинация реципиентов до трансплантации печени), пассивная иммунизация (назначение человеческого иммуноглобулина против поверхностного антигена гепатита В, HBIG) и терапия препаратами прямого противовирусного действия (аналогами нуклеоз(т)идов) в профилактических целях при высоком риске развития инфекции и для лечения при выявлении маркеров инфекции.

Проводятся исследования, рассматривающие активную иммунизацию реципиентов до и после трансплантации печени с мониторингом титров HBs-антител в качестве меры профилактики развития HBV-инфекции *de novo*. Одно из них было представлено в 2017 г., в данной работе Wang et al. рассматривали группу из 71 реципиента печени, которые проходили вакцинацию против вируса гепатита В до и после трансплантации от HBsAb-положительных доноров. Средний период наблюдения составил 8 лет, при этом было зарегистрировано только 3 (4%) случая

HBV-инфекции *de novo*. Все пациенты относились к группе, в которой вырабатывался недостаточный уровень иммунного ответа на вакцинацию (anti-HBs менее 100 МЕ/л). Выявленная инфекция протекала без значимых отклонений в биохимическом анализе крови, которые бы потребовали проведения биопсии печени, и влияние на результаты трансплантации не оказывала. На протяжении всего исследования требовалось довольно большое количество введений вакцины для поддержания иммунитета (в среднем 4 дозы; диапазон 1–9 доз), при этом 9 пациентов никогда не вакцинировались после трансплантации из-за наличия противопоказаний. Таким образом, исследователи отмечают, что описанный подход дешевле, однако вакцины менее эффективны при циррозе печени и требуют тщательного мониторинга реакции после вакцинации. Сроки вакцинации трудно предсказать, вакцинация может занять месяцы, и у части пациентов не достигаются целевые уровни anti-HBs по разным причинам. Данный подход скорее применим в условиях трансплантации печени от живого донора, когда оперативное вмешательство проходит в плановом порядке [5].

Как и у пациентов с исходной HBV-инфекцией, у пациентов с HBV-инфекцией *de novo* используется человеческий иммуноглобулин против HBsAg (HBIG). Некоторые исследования указывают на эффективность монотерапии HBIG с очень низким риском развития HBV-инфекции *de novo* у реципиентов, получивших трансплантат от анти-HBc-положительного донора и у которых титр anti-HBs составляет более 100 МЕ/л [5]. Однако отсутствие долгосрочных данных, риск снижения титров anti-HBs с течением времени и необходимость сопутствующей противовирусной профилактики у лиц, не ответивших на лечение, привели к значительному сокращению применения этой стратегии. По данным ряда исследований, дополнительное введение HBIG к назначению аналогов нуклеоз(т)идов не усиливало эффективность лечения [6, 7]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и Европейская ассоциация по изучению печени рекомендовали в качестве профилактики и лечения HBV-инфекции *de novo* монотерапию аналогами нуклеоз(т)идов, учитывая отсутствие различия в эффективности исходов лечения с и без HBIG, низкую частоту инфицирования HBV *de novo*, высокую стоимость иммуноглобулина и необходимость внутривенного пути введения данного препарата [8].

В течение многих лет ламивудин был стандартом профилактики HBV-инфекции, при этом примерно у 3% пациентов развивалась данная инфекция, несмотря на прием препарата [9]. В дальнейшем было выявлено наличие различных первичных и вторичных мутаций, приводящих к резистентности к лечению ламивудином. Наиболее часто первичные мутации,

связанные с резистентностью к ламивудину, встречаются в кодоне 204 в участке тирозин-метионин-аспартат-аспартат (YMDD) и приводят к замене аминокислот – rtM204V/I (замена метионина валином или изолейцином). Эти изменения вызывают более чем 100-кратное снижение чувствительности к ламивудину [10]. Резистентность к ламивудину развивается постепенно во время лечения: с частотой от 14 до 32% в первый год лечения и превышает 70% после 48 месяцев терапии [11]. Также в литературе имелись данные об эффективности применения аденофавируса [12]. Однако в настоящее время, ввиду высокого процента резистентности, необходимости долгосрочной профилактики/лечения и развития ряда побочных эффектов, в клинической практике используются высокобарьерные аналоги нуклеотидов – энтекавир, тенофовира дезопрасила фумарат и тенофовира алафенамид [6, 7, 13].

В нашем исследовании применялась наиболее современная схема лечения пациентов с HBV-инфекцией – высокобарьерные ингибиторы обратной транскриптазы, аналоги нуклеотидов – энтекавир и соли тенофовира. Благодаря своевременному назначению данных препаратов течение HBV-инфекции *de novo* было в подавляющем большинстве случаев легким, без клинических проявлений и с минимальными изменениями лабораторных показателей (повышение АЛТ, АСТ максимально до 2–2,5 нормы). В результате проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение печеночных аминотрансфераз, у всех пациентов было достигнуто неопределяемое количество ДНК HBV методом ПЦР. В 45% случаев наблюдалась сероконверсия HBsAg. Результаты нашей работы соотносятся с другими исследованиями. Одна из наиболее объемных работ опубликована в 2021 г. Saidy et al., из 2686 реципиентов печени у 32 пациентов (1,2%) была выявлена HBV-инфекция *de novo* без очевидного источника инфекции. Кроме того, 78 (2,9%) пациентов без маркеров HBV-инфекции получили HBcAb-положительные трансплантаты. В этой подгруппе у 14 (17,9%) пациентов диагностирована HBV-инфекция *de novo*. После установления диагноза было назначено лечение энтекавиром или тенофовиром. Авторы отметили значительное уменьшение признаков воспаления и отсутствие прогрессирования стеатоза по данным биопсии трансплантата после начала терапии, не было выявлено различия в выживаемости между пациентами с HBV-инфекцией *de novo* и без нее [14]. Следовательно, при своевременном выявлении факторов риска развития HBV-инфекции *de novo*, диагностике ее на ранней стадии и немедленном начале лечения можно предотвратить серьезное повреждение трансплантата, что подтверждено в различных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение HBV-инфекции *de novo* у обследованных пациентов характеризуется легким течением с минимальными клинико-лабораторными проявлениями, в связи с чем своевременное выявление и инициация ПВТ позволит увеличить сроки выживания трансплантата у данной категории больных.
2. Проведение ПВТ аналогами нуклеозидов эффективно на фоне иммуносупрессивной терапии и сопровождается у большинства пациентов (81%) исчезновением маркеров репликации через 6 ± 3 месяца после начала ПВТ, сероконверсия HBsAg зафиксирована у 45% через $19,7 \pm 9,5$ месяца.
3. Эффективность высокобарьерных аналогов нуклеотидов достаточная и не требует назначения дополнительных методов лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Castells L, Vargas V, Rodríguez F, Allende H, Buti M, Sánchez-Avila JF 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.
2. Nugroho A, Lee KW, Kim H, Yi NJ, Suh KS. *De novo* Hepatitis B Virus Infection After Liver Transplantation in Hepatitis B Core-positive Recipients Using Hepatitis B Core-negative Grafts. *Transplant Proc.* 2019; 51 (3): 842–844.
3. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance: Implications for liver transplant patients. *Liver Transplant.* 2018; 24 (4): 465–469.
4. Jung H-S, Choi Y, Yoon KC, Hong SY, Suh S, Hong K et al. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis for *de novo* hepatitis B infection in liver transplantation: a 30-year experience. *Ann Transl Med.* 2022; 10 (5): 243.
5. Wang SH, Loh PY, Lin TL, Lin LM, Li WF, Lin YH 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.
6. Hornuss D, Rudi A, Koerner L, Mohr I, Merle U, Wehling C et al. HBV-infection rate and long-term outcome after liver-transplantation of anti-HBc-positive liver-grafts to HBV-naïve recipients: A retrospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45 (2): 101496.
7. Riveiro-Barciela M. Outcome and risk of *de novo* Hepatitis B after liver transplantation: Are all anti-HBc-positive grafts the same? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 44 (6): 791–793.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
9. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatol.* 2010; 52 (2): 272–279.
10. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology.* 2007; 46 (1): 254–265.
11. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2012; 56 (Suppl 1): S112–S122.
12. Katz LH, Tur-Kaspa R, Guy DG, Paul M. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Cochrane database Syst Rev.* 2010. 7 (7): CD006005.
13. Wong TC, Fung JY, Cui TY, Lam AH, Dai JW, Chan AC et al. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis. *J Hepatol.* 2019; 70 (6): 1114–1122.
14. Ossami Saily RR, Eurich F, Postel MP, Dobrindt EM, Feldkamp J, Schaper SJ et al. Clinical and Histological Long-Term Follow-Up of *De novo* HBV-Infection after Liver Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (8): 767.

Статья поступила в редакцию 9.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 9.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛИГИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ УЗЛОВ В КОМБИНАЦИИ С НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ β -БЛОКАТОРАМИ, ИЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНО, В ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.Л. Коробка^{1, 2}, В.Д. Пасечников^{1, 3}, Р.В. Коробка^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2}, А.М. Шаповалов¹

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

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

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

Цель: проведение сравнительного анализа эффективности двух методов: ЭЛВУ и ЭЛВУ в комбинации с НСББ, используемых в целях профилактики кровотечений из ВУ, оценка их влияния на показатели выживаемости пациентов с выраженным асцитом в период долгосрочного пребывания в ЛОТП. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование двух групп пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, наличием асцита и ВУ, включенных в ЛОТП, получавших ЭЛВУ (n = 41, первая группа) и комбинацию ЭЛВУ и НСББ (n = 45, вторая группа). **Результаты.** Сравнимые группы не различались по демографическим, клиническим параметрам, показателям MELD и классов Child–Turcotte–Pugh. Не было отмечено значимых различий в частоте выраженного асцита, и в частности асцита, резистентного к диуретикам. Исследуемые группы пациентов не различались по частоте варикозных узлов среднего и большого размера. Частота развития кровотечений не различалась в обеих сравниваемых группах. Общая летальность в группе больных, получавших ЭЛВУ + НСББ, была значимо выше, чем в группе ЭЛВУ. Выживаемость пациентов была ниже, а риск развития смертельного исхода – выше у пациентов в группе ЭЛВУ + НСББ. В группе, получавшей комбинированную терапию, обнаруживалось значимо большее количество ОПП, чем в группе, получавшей только эндоскопическое лечение. **Заключение.** Сравнимые методы обладают одинаковой эффективностью в предупреждении кровотечений из ВУ у больных с декомпенсированным циррозом при долгосрочном пребывании в листе ожидания. Выживаемость значимо ниже, а летальность значимо выше в группе пациентов, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе пациентов, подвергшихся только ЭЛВУ.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, кровотечения, неселективные β -блокаторы, эндоскопическое лигирование варикозных узлов.

Для корреспонденции: Пасечников Виктор Дмитриевич. Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Авиационная, 21. Тел. (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

Corresponding author: Victor Pasetchnikov. Address: 21, Aviatsionnaya str., Stavropol, 355017, Russian Federation. Phone: (962) 447-75-13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

USE OF ENDOSCOPIC BAND LIGATION ALONE AND IN COMBINATION WITH NONSELECTIVE BETA BLOCKERS FOR PREVENTION OF VARICEAL BLEEDING IN ASCITES PATIENTS ON THE LIVER TRANSPLANT WAITING LIST

V.L. Korobka^{1, 2}, V.D. Pasetchnikov^{1, 3}, R.V. Korobka^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2}, A.M. Shapovalov¹

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

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

³ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Objective: to conduct a comparative analysis of the effectiveness of two methods – endoscopic band ligation (EBL) alone and in combination with nonselective beta blockers (NSBB) – used for prevention of variceal bleeding (VB); to evaluate their impact on patient survival in severe ascites during long-term stay on the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** A retrospective comparative study of two groups of patients with decompensated liver disease, ascites and varices included in the LTWL, who received EBL (n = 41, group 1) and EBL + NSBB (n = 45, group 2). **Results.** The groups being compared did not differ in demographics, clinical parameters, MELD and Child–Turcotte–Pugh scores. There were no significant differences in the incidence of severe ascites, particularly diuretic-resistant ascites. The study groups did not differ in the incidence of medium- and large-sized varices. Incidence of bleeding did not differ in both groups. Overall mortality was significantly higher in the EBL + NSBB group than in the EBL group. Patient survival was lower, while mortality was higher in the EBL + NSBB group. The combined therapy group had a significantly higher number of acute kidney injury (AKI) than the EBL group. **Conclusion.** The compared methods are equivalently effective in preventing VB in patients with decompensated cirrhosis with a prolonged stay on the waiting list. Survival rate is significantly lower, while mortality is significantly higher in the EBL + NSBB group than in the EBL group.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, bleeding, nonselective beta blockers, endoscopic band ligation.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение различных видов трансплантации печени (ТП) в клиническую практику обеспечило высокую курбельность необратимых заболеваний печени, став терапией выбора для терминальных заболеваний печени, острой печеночной недостаточности и некоторых вариантов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Декомпенсированный цирроз печени (ЦП) является одним из основных показаний к проведению ТП [2, 3]. Увеличение количества ТП вследствие расширения показаний, а также значимое увеличение потенциальных реципиентов в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП), произошедшее во всем мире в последние годы, обусловило острую проблему дефицита органа (печени) практически во всех странах мира [4]. Проблема острого дефицита доноров печени поставила задачу сохранения жизни и предупреждения выбывания пациентов, включенных в ЛОТП и ожидающих эту операцию. Портальная гипертензия (ПГ) является основным осложнением ЦП, характеризующимся увеличением давления в портальной венозной системе, обуславливая развитие портосистемной коллатеральной сосудистой сети [5, 6]. Дилатированные вены пищевода и желудка составляют реальную клиническую проблему вследствие их возможного разрыва с последующим катастрофическим кровоте-

чением [5], являющимся основной причиной смерти пациентов с ЦП, в том числе и ожидающих ТП [7]. Распространенность пищеводных варикозных узлов (ВУ) – «вариксов» варьирует между 40 и 95% у больных с ЦП [8, 9]. Ежегодная выявляемость пищеводных ВУ у пациентов с клинически значимой ПГ (КЗПГ) варьирует от 3 до 22% [10–12]. У примерно 15–20% пациентов с ЦП развиваются кровотечения в период от 1 до 3 лет [13, 14]. При краткосрочном наблюдении смертность в случае развития эпизода кровотечения из ВУ варьирует от 15 до 30% [15–18].

Смертность в течение 5-летнего периода у больных с ЦП вследствие кровотечения из ВУ составляет более 80% [19]. Смертность, связанная с кровотечениями из ВУ, обычно определяется их размерами или функцией печени [20]. Согласно руководству Baveno VI, предлагается два пути первичной профилактики кровотечений из ВУ: неселективные бета-блокаторы (НСББ) и эндоскопическое лигирование варикозных узлов (ЭЛВУ) [21]. ЭЛВУ является физическим методом, редко приводящим к гемодинамическим изменениям. В противоположность этому методу НСББ могут вызывать гемодинамические изменения посредством снижения сердечного выброса и вазодилатации [22]. В этой связи неясно, действительно ли использование НСББ является полезным

для больных с терминальными заболеваниями печени [21, 23].

Serste et al. [22] впервые показали риск использования НСББ у этой категории больных и предложили гипотезу о наличии «терапевтического окна» для их использования, рассматривающую оптимальное использование этого класса препаратов при прогрессировании течения ЦП [20]. Эти исследователи заключили, что НСББ должны использоваться с осторожностью при декомпенсированном ЦП. Среди неразрешенных проблем, которые бы подтвердили их полезность, является использование НСББ при декомпенсации функции печени или при рефрактерном асците (РА).

Асцит является одним из распространенных осложнений ЦП. В практике врачей, ведущих пациентов в ЛОТП, нередки случаи одновременного развития асцита и кровотечений из ВУ. У пациентов с различной этиологией ЦП основным драйвером осложнений, таких как асцит или кровотечение из ВУ, является КЗПГ [23]. Неизвестно, полезно ли, или, напротив, опасно использование НСББ, для пациентов с асцитом и ВУ.

Важный аспект этой проблемы состоит в том, что в большинстве работ, содержащих оптимистичные результаты, эффективность использования НСББ оценивалась в краткосрочном периоде, в среднем около 6 месяцев [24, 25]. Принимая во внимание то обстоятельство, что в среднем выживаемость пациентов с кровотечениями из ВУ составляет примерно 2 года, весьма сложно интерпретировать приведенные выше результаты с позитивным исходом применения НСББ при краткосрочном периоде ведения больных на популяцию пациентов, пребывающих в ЛОТП в сроки от 2 лет и более.

В этой связи **целью работы** стало проведение сравнительного анализа эффективности двух методов – ЭЛВУ и ЭЛВУ в комбинации с НСББ, – используемых в целях профилактики кровотечений из ВУ, оценка их влияния на показатели выживаемости пациентов с выраженным асцитом в период долгосрочного пребывания в ЛОТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы и одобрено локальным этическим комитетом. В анализ вошли данные 86 пациентов с ЦП различной этиологии (вирусной, алкогольной), включенных в ЛОТП. Наличие ВУ пищевода при проведении скринирующей эндоскопии обусловило проведение профилактики кровотечений у 45 пациентов посредством назначения НСББ (карведилол, пропранолол, надолол) в комбинации с ЭЛВУ; у 41 пациента проведено ЭЛВУ без последующего назначения НСББ. Демографические и клинические

данные пациентов были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных.

Критерии включения: наличие пищеводных ВУ, асцита II или III степени к моменту начала профилактики развития кровотечений из ВУ.

Критерии исключения: пациенты с ГЦК или другими злокачественными заболеваниями с развитием асцита, пациенты, использовавшие НСББ менее 4 недель, пациенты, подвергшиеся ТП, пациенты с частотой сердцебиений <60/мин и/или систолическим артериальным давлением (САД) <90 мм рт. ст.

У пациентов рассчитывались индексы: MELD-Na [26] и Child–Turcotte–Pugh [27, 28]. Степень выраженности асцита определялась в соответствии с рекомендациями International Ascites Club [29]. При проведении скринирующей эндоскопии определяли ВУ с высоким риском развития кровотечения, получившие название в зарубежной литературе «узлы с необходимостью проведения терапии» («varices needing treatment» – VNT) в соответствии с критериями Baveno VI [21] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [30]. Для диагностики острых повреждений почек (ОПП) при ЦП использовали усовершенствованные диагностические критерии Международного асцитического клуба [31].

У больных с алкогольным ЦП, включенных в ЛОТП, абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов и психиатров, сохранялась как минимум в течение 3 месяцев. У больных с ЦП, ассоциированными с HBV и HCV-инфекциями, проводили противовирусную терапию соответственно нуклеозидными аналогами и комбинацией средств прямого антивирусного действия. Всем больным, включенным в ЛОТП, проводились клинические и биохимические исследования, исследования параметров гемостаза. Анализы крови повторялись при наличии стабильного состояния пациента с 3-месячным периодическим интервалом, УЗИ – с интервалом в 6 месяцев.

Первичной конечной точкой исследования стало оценка выживаемости пациентов в сравниваемых группах: получавших ЭЛВУ и комбинацию ЭЛВУ и НСББ.

Прием НСББ проводили под контролем количества сердцебиений и артериального давления, корректируя дозу при снижении этих показателей. Иницирующая доза пропранолола составляла 40 мг/сут, максимальная доза – 240 мг/сут. Прием карведилола начинали с иницирующей дозы 6,25 мг/сут, максимальная доза составила 25 мг/сут. Прием надолола начинали с 40 мг/сут, максимальная доза – 80 мг/сут.

ЭЛВУ проводились под седацией с помощью эзофагогастродуоденоскопа и лигатора для варикозно расширенных вен пищевода. Каждый ВУ был лигирован одной-двумя латексными лигатурами (кольцами). Перевязка узлов начиналась с желудочно-пищеводного соединения и продолжалась в проксимальном направлении. Как правило, лигирование ВУ прово-

дилось с наложением от 2 до 4 резиновых лигатур и более в зависимости от размеров варикозных узлов. Всем больным проводились повторные процедуры через 4 недели, до тех пор пока все ВУ, отвечающие критериям WNT [21], не были облитерированы. После облитерации ВУ контрольные гастроэзофагодуоденоскопии проводились с кратностью в 3 месяца. При развитии рецидива (появления нового ВУ) были проведены повторные процедуры лигирования.

Все больные получали мочегонные средства, у части пациентов в случае развития резистентности к терапии проводился парацентез.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 23. Для проверки нормальности распределения полученных в ходе исследования показателей использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Данные выборок с нормальным распределением полученных данных были представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартным отклонением (SD, standard deviation) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость различий между сравниваемыми величинами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения полученных значений изучаемых показателей использовали непараметрические критерии: Уилкоксона – для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U-критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели в выборках с распределением, отличным от нормального, выражались посредством медианы и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для качественных данных рассчитывали частоты и доли (%). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$). Выживаемость пациентов в сравниваемых группах (с проведением только ЭЛВУ и в комбинации с НСББ) определена методом Кап-

лана–Майера, сравнение выживаемости проведено с учетом логарифмического log-Rank (Mantel-Cox) критерия. Определение предикторов смертности при пребывании в ЛОТП в сравниваемых группах проводили также с помощью модели рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти (Hazard ratio – HR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок наблюдения пациентов в ЛОТП составил 46,8 мес. с ICR (1,4–65,2 мес.). Всего в исследование было включено 86 пациентов со средним возрастом $48,6 \pm 13,1$ года, из них 68 мужчин (80%) и 18 женщин (20%). В табл. 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, Child–Turcotte–Pugh) в группах больных с асцитом, подвергшихся ЭЛВУ ($n = 41$) и ЭЛВУ + НСББ ($n = 45$) в период пребывания в ЛОТП в целях профилактики кровотечений из ВУ. Из 86 пациентов у 21 (24,4%) отсутствовали кровотечения из ВУ до включения в ЛОТП, у 65 (75,6%) пациентов кровотечения из ВУ отмечались до включения в ЛОТП.

Не было отмечено статистически значимых различий в структуре этиологии ЦП (вирусная, невирусная). У пациентов обеих групп отмечались выраженные нарушения функции печени, оцениваемые по показателям индекса MELD и класса ЦП по классификации Child–Turcotte–Pugh без значимых различий между сравниваемыми группами. В обеих группах превалировал асцит 2-й степени тяжести без статистически значимых различий между группами; доля асцита 3-й степени тяжести была также сопоставимой в сравниваемых группах (19,5 и 17,8% соответственно, $p > 0,05$). Из 86 пациентов подавляющее количество принимало диуретики (83 пациента, 96,5%). В группе ЭЛВУ диуретики принимали 40 пациентов (97,6%), в группе ЭЛВУ + НСББ – 43 пациента (95,6%). Значимые различия в частоте приема диуретиков между сравниваемыми группами отсутствовали ($p < 0,05$). На фоне приема

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ (нормальное распределение)

Comparative characteristics of parameters of EBL and EBL + NSBB patients (normal distribution)

Показатель	ЭЛВУ ($n = 41$) M \pm SD	ЭЛВУ + НСББ ($n = 45$) M \pm SD	Достоверность различий
Возраст	47,49 \pm 11,16	49,59 \pm 12,35	NS
Гемоглобин, г/л	113,43 \pm 23,38	112,55 \pm 25,61	NS
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,12 \pm 0,43	3,07 \pm 0,76	NS
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	98,39 \pm 31,43	102,12 \pm 35,43	NS
Альбумин плазмы, г/л	36,23 \pm 4,54	34,74 \pm 7,42	NS
MELD-Na	24,43 \pm 4,35	25,45 \pm 8,44	NS

Примечание. NS – отсутствие статистически значимого различия ($p > 0,05$) между сравниваемыми параметрами.

Note. NS (non-significant) – no statistically significant difference ($p > 0.05$) between compared values.

диуретиков у резистентных к ним пациентов проводился интермиттирующий парацентез. Значимых различий в частоте РА в сравниваемых группах не наблюдалось (14,6 и 17,7% соответственно, $p > 0,05$). Сравнимые группы не имели статистически значимых различий в частоте пищеводных ВУ, классифицируемых как VNT (NS).

При сравнении демографических, лабораторных показателей значимых различий в сравниваемых группах не установлено (NS).

За время пребывания в ЛОТП в сравниваемых группах пациентов умерло 39 человек, из них в группе ЭЛВУ – 11 человек, в группе ЭЛВУ + НСББ – 28 человек. В табл. 3 представлены показатели общей

летальности, летальности, связанной с развившимися кровотечениями, летальности вследствие развития нарушений функции печени, летальности вследствие других причин, а также развившиеся клинические исходы (осложнения) во время проведения терапии в сравниваемых группах. Общая летальность была значимо выше в группе больных, получавших комбинацию ЭЛВУ с НСББ, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ. Уровень летальности, связанной с развитием кровотечений, а также вследствие ухудшения функции печени не имел значимых различий между сравниваемыми группами. В то же время летальность, связанная с иными причинами, чем кровотечение или печеночная недостаточность (тром-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ (отсутствие нормального распределения)
Comparative characteristics of parameters of EBL and EBL + NSBB patients (no normal distribution)

Показатель		ЭЛВУ (n = 41) Медиана (IQR) [%]	ЭЛВУ + НСББ (n = 45) Медиана (IQR) [%]	Достоверность различий
Мужской пол		32 (78,05)	36 (80)	NS
Этиология ЦП	вирусная	17 (41,5)	21 (46,7)	NS
	невирусная	24 (58,5)	24 (53,3)	NS
Асцит	степень 2	33 (80,5)	37 (82,2)	NS
	степень 3	8 (19,5)	8 (17,8)	NS
Варикозные узлы	степень 2 (VNT)	21 (51,2)	24 (53,3)	NS
	степень 3 (VNT)	20 (48,8)	21 (46,7)	NS
Child–Turcotte–Pugh	класс В	23 (56,1)	25 (55,6)	NS
	класс С	18 (43,9)	20 (44,4)	NS
МНО		2,05 (1,625–2,775)	1,95 (1,7–2,05)	NS
Креатинин, мкмоль/л		142,0 (110,0–198,25)	148,0 (111,5–202,5)	NS
Билирубин, мкмоль/л		91,0 (67,25–206,5)	89,0 (62,5–987,5)	NS
Na, ммоль/л		139,5 (138,0–141,0)	137,5 (135,5–143,5)	NS

Примечание. NS (non-significant) – отсутствие значимого различия между сравниваемыми величинами.

Note. NS (non-significant) – no statistically significant difference between compared values.

Таблица 3

Сравнение показателей летальности и других клинических исходов пациентов, подвергшихся ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ
Comparison of mortality and other clinical outcomes in EBL and EBL + NSBB patients

Показатель	ЭЛВУ (n = 41) [%]	ЭЛВУ + НСББ (n = 45) [%]	Достоверность различий
Общая летальность	11 (26,8)	16 (62,2)	$p = 0,001$
Летальность, связанная с развитием кровотечений	3 (27,3)	4 (25,0)	NS
Летальность, связанная с развитием печеночной недостаточности	7 (63,6)	9 (56,25)	NS
Летальность, связанная с иными причинами	1 (9,1)	3 (18,75)	$p = 0,002$
Развитие кровотечений из ВУ	8 (19,5)	10 (22,2)	NS
Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)	2 (4,9)	3 (6,7)	NS
Острое повреждение почек (ОПП)	4 (9,75)	9 (20)	$p = 0,031$

Примечание. NS (non-significant) – отсутствие значимого различия между сравниваемыми величинами.

Note. NS (non-significant) – no statistically significant difference between compared values.

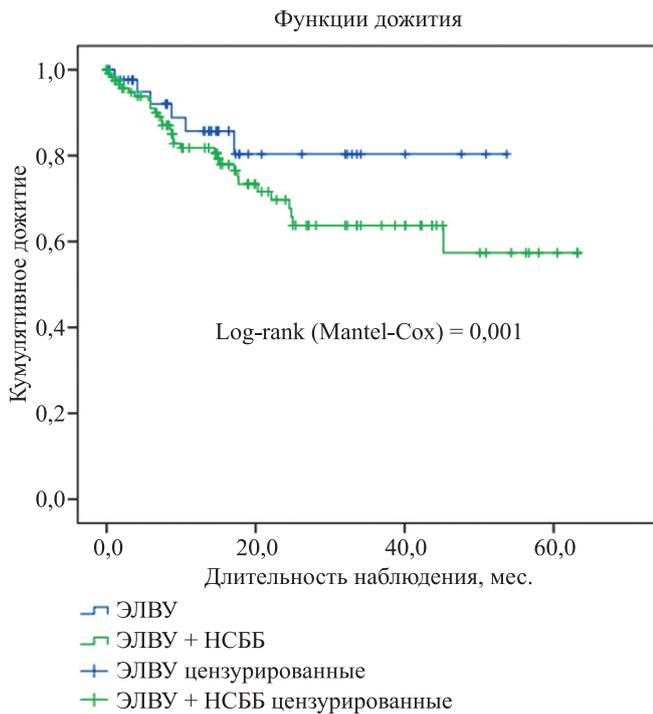


Рис. 1. Выживаемость пациентов с использованием метода Каплана–Мейера с log-rank (Mantel-Cox) критерием в группах больных, получавших ЭЛВУ или комбинацию ЭЛВУ с НСББ

Fig. 1. Patient survival using Kaplan–Meier method with log-rank (Mantel-Cox) test in the EBL and EBL + NSBB groups

боз портальной вены, нарушение функции почек), была значимо выше в группе больных, получавших комбинированную терапию, чем в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ. Не было отмечено значимых различий в частоте развития кровотечений и СБП на фоне проводимой терапии в обеих сравниваемых группах. ОПП чаще развивались в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, чем в группе, получавшей ЭЛВУ без НСББ.

Выживаемость пациентов, определенная с помощью метода Каплана–Мейера (рис. 1), была достоверно выше в группе больных, подвергшихся ЭЛВУ, чем в группе с комбинацией ЭЛВУ и НСББ (log-rank = 0,001). Риск развития смерти (рис. 2) был значимо выше в группе, получавшей комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе, подвергшейся ЭЛВУ (HR = 5,139; p = 0,005).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ЦП является конечной стадией эволюции хронических заболеваний печени и основной причиной смерти пациентов независимо от его этиологии. К настоящему времени четко сформулированы две вполне различимые стадии ЦП – компенсации и декомпенсации, – имеющие различный прогноз и патофизиологические механизмы [32]. Компенсированный ЦП является длительно проте-

кающей бессимптомной стадией, при которой средняя выживаемость пациентов превышает 12 лет, в то время как декомпенсированный ЦП, основным патофизиологическим драйвером которого является КЗПГ, обуславливает появление кровотечений из ВУ, асцита, печеночной энцефалопатии с резким снижением выживаемости пациентов – менее 2 лет [23, 32].

В наше исследование включены пациенты с декомпенсированной формой ЦП с наличием асцита, угрозой развития кровотечения или состоявшимися кровотечениями из ВУ.

Известно, что прогрессия асцита и развитие кровотечений являются ведущими причинами развития смерти пациентов в ЛОТП [7]. Соответственно усовершенствованным рекомендациям Baveno VI предупреждение прогрессии декомпенсации ЦП и развития первого кровотечения включает назначение НСББ или ЭЛВУ (первичная профилактика) у пациентов с асцитом, наличием ВУ большого размера (VNT), или с классом С классификации Child–Turcotte–Pugh. В целях предупреждения рецидивных кровотечений из ВУ (вторичная профилактика) этот консенсус рекомендует использование терапии 1-й линии (комбинацию НСББ и ЭЛВУ) [33].

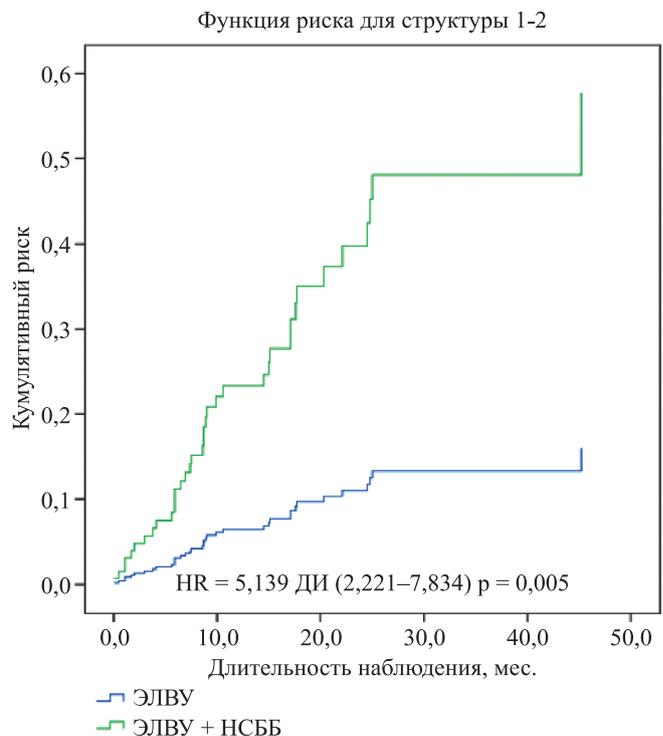


Рис. 2. Риск развития смертного исхода у пациентов, получавших ЭЛВУ или комбинацию ЭЛВУ с НСББ. Модель пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model) с вычислением отношения риска смерти – HR (Hazard Ratio)

Fig. 2. Mortality in EBL and EBL + NSBB groups. Cox proportional hazards model with calculation of the Hazard Ratio (HR)

В соответствии с этими рекомендациями мы использовали комбинацию НСББ и ЭЛВУ преимущественно в целях вторичной профилактики кровотечений из ВУ, а ЭЛВУ – в целях первичной профилактики. Несмотря на то что в *Vavero VI* нет рекомендаций по использованию комбинации ЭЛВУ и НСББ в целях первичной профилактики кровотечений из ВУ, а также ЭЛВУ как самостоятельного метода профилактики вторичных кровотечений, эти стратегии используются в клинической практике [34]. В этой связи у части больных (около 30%) с наличием в анамнезе кровотечений на этапе до включения пациентов в ЛОТП была использована процедура ЭЛВУ, а у больных с отсутствием кровотечений (35%) была назначена комбинированная терапия ЭЛВУ и НСББ.

Наш анализ показал, что оба метода эффективно предупреждали развитие кровотечения, реализуя задачи первичной и вторичной профилактики, о чем свидетельствовала низкая частота кровотечений из ВУ и связанной с ними летальности пациентов на фоне проводимой терапии; при этом не отмечалось значимых различий в частоте кровотечений в сравниваемых группах пациентов.

Тем не менее мы отметили значимые различия при оценке общей летальности и выживаемости пациентов в сравниваемых группах. Так, общая летальность была значимо выше, а выживаемость пациентов была значимо ниже в группе пациентов, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, чем в группе получавших только ЭЛВУ. Аналогичные результаты были получены при анализе летальности, связанной с развитием тромбозов портальной вены и ОПП. У больных, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ, достоверно чаще обнаруживалось ОПП, чем у больных, получавших только ЭЛВУ.

Чем можно объяснить эти обескураживающие результаты в наших исследованиях? Действительно, по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), пропранол, надолол и карведилол являются полезными средствами при их использовании у больных с асцитом и узлами VNT, являясь «терапией первой линии» при профилактике кровотечений из ВУ [33, 35]. Однако при проведении вышеуказанных исследований пациенты с тяжелыми, и особенно рефрактерными к диуретикам формами асцита, имеющие высокий риск развития ОПП, исключались из расчетов [36]. Соответственно, даже обновленные рекомендации по ведению больных с асцитом и риском кровотечений из ВУ [33, 36] не могут автоматически экстраполироваться на пациентов с тяжелыми формами декомпенсированного ЦП с выраженными нарушениями гемодинамики [37, 38]. Вероятно, подтверждением этого являются полученные нами данные, свидетельствующие об увеличении летальности пациентов с асцитом, получавших комбинированную терапию (ЭЛВУ + НСББ), а также увеличение пациентов с ОПП в этой же груп-

пе больных. Несомненно, снижение выживаемости пациентов и увеличение риска развития смертного исхода, полученные для этой категории пациентов, также связаны с неблагоприятным воздействием на гемодинамику НСББ.

Три патофизиологических механизма могут объяснить негативное влияние НСББ на пациентов с асцитом и высоким риском кровотечений из ВУ. Во-первых, как минимум у части пациентов с асцитом причиной высокой летальности является снижение среднего артериального давления (САД, в англоязычной литературе – MAP). MAP развивается во время всех фаз сердечного цикла, является производением сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления (ОПС), к которому прибавляется значение показателя центрального венозного давления (ЦВД). Показано, что в большой когорте пациентов с асцитом, включенных в ЛОТП, назначение НСББ привело к значимому снижению выживаемости вследствие снижения показателя MAP <80 мм рт. ст. [39]. Во-вторых, НСББ посредством ингибирования увеличения компенсаторного СВ в ответ на увеличение вазодилатации приводят к значимому снижению выживаемости пациентов с ЦП и РА [40]. В-третьих, НСББ посредством β -блокады адренергических рецепторов увеличивают риск повреждения почек (развитие ОПП и гепаторенального синдрома – ГРС) у больных с тяжелой формой декомпенсированного ЦП (класс C, Child–Turcotte–Pugh). Так, риск развития ГРС и ОПП был в три раза выше у пациентов с асцитом, получавших НСББ, в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты [41]. У больных ЦП с асцитом, включенных в ЛОТП, риск развития ОПП после назначения НСББ увеличивался более чем в три раза по сравнению с пациентами без асцита, у которых использование этих препаратов обусловило 80% снижение частоты ОПП [42].

Следует отметить, что ряд зарубежных исследователей показали сходные с нашими результаты. Так, Jeong-Ju Yoo et al. [43] установили значимое снижение выживаемости и увеличение общей смертности пациентов, получавших комбинированную терапию пропранолом и ЭЛВУ в сравнении с пациентами, получавшими только ЭЛВУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что оба метода (ЭЛВУ и ЭЛВУ + НСББ), назначенные пациентам в целях первичной или вторичной профилактики кровотечений из ВУ, эффективно снижают их частоту. Однако наличие асцита, и в особенности РА, существенно увеличивает летальность больных, получавших комбинацию ЭЛВУ и НСББ. Снижение выживаемости пациентов в этой группе, вероятно, связано с негативным влиянием НСББ на кардиогемодинамику на этой стадии прогрессии ПГ (снижение САД, снижение сердечного выброса), что

в свою очередь обуславливает снижение перфузии почек и существенное увеличение ОПП. В целях повышения выживаемости пациентов необходимо дифференцированное применение различных представителей этого класса в зависимости от параметров кардиогемодинамики, использование принципа «титрования» дозы НСББ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee J, Lee JG, Jung I, Joo DJ, Kim SI, Kim MS. Advisory Committee on Improving Liver Allocation. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study. *Sci Rep*. 2019 May 16; 9 (1): 7495. doi: 10.1038/s41598-019-43965-2. PMID: 31097768. PMCID: PMC6522508.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*. 2012; 57 (3): 675–688.
3. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Seminars in Liver Disease*. 2010; 30 (4): 411–421.
4. Organ Donation and Transplantation Activities. Executive Summary. 2018. International Report On www.transplant-observatory.org. October, 2020, 34 срп.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. The Practice Guidelines Committee of the American Association of the Study of Liver Diseases, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46 (3): 922–938. doi: 10.1002/hep.21907. MEDLINE: 17879356.
6. Cordon JP, Torres CF, Garcia AB, Rodriguez FG, Suarez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 4 (7): 312–322. doi: 10.4253/wjge.v4.i7.312. MEDLINE: 22816012.
7. Carrion AF, Martin P. Keeping Patients with End-Stage Liver Disease Alive While Awaiting Transplant: Management of Complications of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2021 Feb; 25 (1): 103–120. doi: 10.1016/j.cld.2020.08.007. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33978573.
8. Chawla S, Katz A, Attar BM, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24 (4): 431–436.
9. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017; 51 (2): 174–182.
10. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut*. 1990; 31 (11): 1298–1302.
11. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*. 2003; 38 (3): 266–272.
12. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39 (10): 1180–1193.
13. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; Issue 8: CD004544. doi: 10.1002/14651858.CD004544.pub2.
14. Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo Z. Non-selective betablockers in cirrhotic patients with no or small varices: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21 (10): 3100–3108.
15. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 1: CD002147. doi: 10.1002/14651858.CD002147.
16. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 3: CD000193. doi: 10.1002/14651858.CD000193.pub3.
17. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 3: CD002233. doi: 10.1002/14651858.CD002233.pub2.
18. Ríos CE, Seron P, Gisbert JP, Bonfill CX. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 5: CD010180. doi: 10.1002/14651858.CD010180.pub2.
19. Liu CL, Wu CK, Shi HY, Tai WC, Liang CM, Yang SC et al. Medical expenses in treating acute esophageal variceal bleeding: A 15-year nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul; 95 (28): e4215. doi: 10.1097/MD.00000000000004215. PMID: 27428225. PMCID: PMC4956819.
20. Elsebaey MA, Elashry H, Elbedewy TA, Elhadidy AA, Esheba NE, Ezat S et al. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr; 97 (16): e0403. doi: 10.1097/MD.00000000000010403. PMID: 29668596. PMCID: PMC5916675.
21. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63: 743–752. PMID: 26047908. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
22. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010; 52: 1017–1022. doi: 10.1002/hep.23775.
23. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification,

- diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65: 310–335. PMID: 27786365. doi: 10.1002/hep.28906.
24. *Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunnson BK, Tripathi D, Ferguson JW*. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2015 Jul; 64 (7): 1111–1119. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306502. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25281417.
 25. *Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F et al*. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2016 Mar; 64 (3): 574–582. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.018. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26519600.
 26. *Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM*. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1952–1960. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.017>.
 27. *Child CG, Turcotte JG*. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964; 1: 1–85. PMID: 4950264.
 28. *Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R*. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug; 60 (8): 646–649. doi: 10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
 29. *Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al*. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul; 38 (1): 258–266. doi: 10.1053/jhep.2003.50315. PMID: 12830009.
 30. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/oesophageal-varices/oesophageal-varices-russian>.
 31. *Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A et al*. International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015 Apr; 64 (4): 531–537. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669.
 32. *D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L*. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan; 44 (1): 217–231. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
 33. *De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C*. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr; 76 (4): 959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul; 77 (1): 271. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35120736.
 34. *Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM, Bucsecs T, Schwabl P, Mandorfer M et al*. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr; 47 (7): 966–979. doi: 10.1111/apt.14485. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29388229.
 35. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69 (2): 406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol*. 2018 Nov; 69 (5): 1207. PMID: 29653741.
 36. *Télliez L, Albillos A*. Non-selective beta-blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart. *Liver Int*. 2022 Apr; 42 (4): 749–761. doi: 10.1111/liv.15166. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35051310.
 37. *Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR*. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct; 71 (4): 811–822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302175.
 38. *Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V*. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015 Nov; 63 (5): 1272–1284. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26192220.
 39. *Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B*. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Sep; 50 (6): 696–706. doi: 10.1111/apt.15439. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31373713.
 40. *Ferrarese A, Tikhonoff V, Casiglia E, Angeli P, Fasolato S, Faggian D et al*. Hemodynamic Evaluation of Nonselective β -Blockers in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 May 9; 2018: 4098210. doi: 10.1155/2018/4098210. PMID: 29861720. PMCID: PMC5971311.
 41. *Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L*. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child–Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2016 Nov; 64 (5): 1806–1808. doi: 10.1002/hep.28575. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27016449.
 42. *Kim SG, Larson JJ, Lee JS, Therneau TM, Kim WR*. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockade on acute kidney injury in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2017 Jun; 23 (6): 733–740. doi: 10.1002/lt.24744. PMID: 28187503. PMCID: PMC5449204.
 43. *Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, Lee B, Jeong SW, Jang JY et al*. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan; 99 (5): e18913. doi: 10.1097/MD.00000000000018913. PMID: 32000397. PMCID: PMC7004788.

Статья поступила в редакцию 11.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 11.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-51-56

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА С ПОМОЩЬЮ ПРЕ- И ТРАНСПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ТЕРМОДИЛЮЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

А.М. Талызин¹, С.В. Журавель¹, М.Ш. Хубутия¹, Е.А. Тарабрин^{1, 2}, Н.К. Кузнецова¹

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

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

Цель. Показать опыт использования комплексного гемодинамического мониторинга с помощью применения пре- и транспульмональной термодилуции (PiCCO) при трансплантации легких. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение пациентки 51 года с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь, тяжелое течение; дыхательная недостаточность 3-й степени». Была выполнена двусторонняя трансплантация легких в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». Интраоперационный гемодинамический мониторинг осуществлялся с помощью методов пре- и транспульмональной термодилуции. **Заключение.** Клиническое наблюдение показывает целесообразность одновременного использования пре- и транспульмональной термодилуции с целью гемодинамического мониторинга во время трансплантации легких для улучшения результатов лечения. Данный метод мониторинга гемодинамики обладает высокой информативностью, позволяет осуществлять непрерывное измерение необходимых параметров гемодинамики, своевременно и целенаправленно корректировать выявленные нарушения за счет воздействия на основные звенья патогенеза сердечно-сосудистой недостаточности.

Ключевые слова: трансплантация легких, гемодинамический мониторинг, транспульмональная термодилуция, PiCCO, препульмональная термодилуция, интраоперационный период.

EXPERIENCE IN THE USE OF INVASIVE HEMODYNAMIC MONITORING USING PREPULMONARY AND TRANSPULMONARY THERMODILUTION IN LUNG TRANSPLANTATION

A.M. Talyzin¹, S.V. Zhuravel¹, M.Sh. Khubutiya¹, E.A. Tarabrin^{1, 2}, N.K. Kuznetsova¹

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to demonstrate the experience of using complex hemodynamic monitoring by means of prepulmonary thermodilution (PPTD) and transpulmonary thermodilution (TPTD) – PiCCO – in lung transplantation (LTx). **Materials and methods.** Presented is a clinical case study of a 51-year-old patient with the following diagnosis: severe bronchiectasis and type 3 respiratory failure. Bilateral lung transplantation was performed at Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow. Intraoperative hemodynamic monitoring was performed using PPTD and TPTD techniques. **Conclusion.** The case study presented shows that simultaneous use of PPTD and TPTD for hemodynamic monitoring during lung transplantation achieves better treatment outcomes. This hemodynamics monitoring strategy is highly informative, allows for continuous measurement of necessary hemodynamic parameters and for timely and targeted correction of identified disorders by influencing the basic pathogenesis links of cardiovascular disease.

Keywords: lung transplantation, hemodynamic monitoring, transpulmonary thermodilution, PiCCO, prepulmonary thermodilution, intraoperative period.

Для корреспонденции: Алексей Михайлович Талызин. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. Тел. (916) 758-91-12. E-mail: trip033@mail.ru

Corresponding author: Alexey Talyzin. Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: (916) 758-91-12. E-mail: trip033@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Двусторонняя трансплантация легких (ТЛ) является единственным радикальным методом лечения заболеваний легких в терминальной стадии [1, 2]. Данный вид оперативного вмешательства часто сопровождается нестабильностью гемодинамики на разных этапах, в том числе во время индукции анестезии, на этапе пережатия легочной артерии, после реперфузии и во время вентиляции имплантированных трансплантатов. В связи с этим необходим комплексный непрерывный гемодинамический мониторинг. Контроль системной и легочной гемодинамики имеет решающее значение для интраоперационного ведения данной категории больных [1, 3, 4]. Адекватный инвазивный гемодинамический мониторинг позволяет целенаправленно корректировать возникающие нарушения с помощью изменения тактики инфузионной терапии, применения препаратов инотропного и вазопрессорного действия и др. [5].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по проведению интраоперационного гемодинамического мониторинга при трансплантации легких [1]. В качестве основных методов в этой роли выступают: инвазивный мониторинг артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), препульмональная термодиллюция (ППТ) с помощью катетеризации легочной артерии (ЛА), транспульмональная термодиллюция (ТПТ), чреспищеводная эхокардиография. ППТ позволяет регистрировать ряд важных гемодинамических параметров – сердечный выброс (СВ), ЦВД, давление в легочной артерии (ДЛА), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), давление в правом предсердии и др. [1, 6, 7].

Внедрение в клиническую практику метода ТПТ сделало возможным расширить мониторинг гемодинамики. Преимуществом ТПТ перед препульмональной термодиллюцией является измерение ряда дополнительных показателей, таких как внутригрудной объем крови (ВГОК), глобальный конечный диастолический объем (ГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), свидетельствующих о волевическом статусе пациента. Метод ТПТ менее инвазивен и технически проще, чем катетеризация легочной артерии, полученные показатели в результате использования ТПТ более точно отражают формирование отека легких, опережая изменения газообмена [8]. Волюметрический мониторинг методом ТПТ актуален при любых критических состояниях, сопровождающихся нарушением насосной функции сердца, увеличением проницаемости, нарушением газообмена, «капиллярной утечки» и гипоперфузии тканей, в том числе у больных при трансплантации легких [3, 5].

Широкое применение метод транспульмональной термодиллюции в клинической практике получил с появлением современных гемодинамических мониторов PiCCO (Pulsion, Germany) [3, 6]. Технология PiCCO-мониторинга сочетает в себе два метода: транспульмональной термодиллюции и анализа формы артериальной пульсовой волны. Это обеспечивает оценку объемной преднагрузки, сократимости, показателей постнагрузки, количества внесосудистой воды легких и реакции сердечно-сосудистой системы на волевическую нагрузку [5].

Одновременное применение пре- и транспульмональной термодиллюции предоставляет возможность получить результаты измерения не только давлений, но и объемов всех камер правого и левого сердца [6].

Цель настоящей работы – показать опыт использования комплексного гемодинамического мониторинга с помощью применения пре- и транспульмональной термодиллюции (PiCCO) при трансплантации легких.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентке С. 51 года с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь, тяжелое течение; дыхательная недостаточность 3-й ст.» была выполнена двусторонняя трансплантация легких в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского».

Перед индукцией анестезии проводили преоксигенацию 100% кислородом с помощью маски наркозно-дыхательного аппарата. Индукцию анестезии обеспечивали введением фентанила (3–5 мкг/кг) и пропофолом (1,5–2 мкг/кг), миорелаксацию – рокуронием бромидом 1 мг/кг. После индукции анестезии была установлена эндобронхиальная двухпросветная трубка (левая) 39 Fr (Left Broncho-Cath; Mallinckrodt, Athlone, Ирландия). Искусственную вентиляцию легких в интраоперационном периоде проводили с помощью аппарата Drager Primus (Германия) в режиме управления по объему (VCV) с дыхательным объемом 500–600 мл и частотой дыхания 12–14 в минуту с коротким временем вдоха и максимальным временем выдоха, поддерживая пиковое давление на вдохе <35 см вод. ст. с фракцией кислорода от 0,6 до 1,0. Положительное давление в конце выдоха 4–5 см вод. ст. Анестезию поддерживали севофлураном (0,5 МАК) и непрерывной инфузией фентанила (2–4 мкг/кг/ч). С целью контроля температуры тела применяли согревающее одеяло (Gamar Meditherm, Orchard Park, NY).

Интраоперационный мониторинг включал электрокардиографию, пульсоксиметрию, капнометрию, неинвазивное и инвазивное артериальное давление (АД), препульмональную и транспульмональную термодиллюцию с помощью системы Drager Infinity Delta XL + приставка PiCCO Drager, Германия. Использовали кардиомонитор Drager (Германия).

Для инвазивного мониторинга АД после индукции анестезии устанавливали катетер в левую лучевую артерию 20 G (B. Braun, Германия). Также осуществляли катетеризацию левой подключичной вены трехпросветным высокопоточным центральным венозным катетером 12 Fr (B. Braun, Германия) и в правую внутреннюю яремную вену устанавливали интродьюсер 8,5 Fr (Baxter Edwards Laboratories) для заведения катетера Свана–Ганца (F131HF7; Edwards LifeSciences, США). В левую общую бедренную артерию проводили установку артериального катетера 5 F (PulsioCath PV2015L20; Pulsion Medical System). Давление в различных участках сосудистого русла и/или камерах сердца измеряли с принятием за точку отсчета уровня средней подмышечной линии и плоскость четвертого межреберья, при нахождении пациента в строгом горизонтальном положении с использованием монитора. Также проводили оценку кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, определения SvO₂ и лактата с помощью газоанализатора Radiometer ABL800 Flex (Дания). Больной не потребовалось в интраоперационном периоде проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В качестве восполнения исходного объема пациентке проводили внутривенную инфузию раствором Стерофундин. В случае снижения СИ менее 3 на фоне инфузионной терапии вводили добутамин от 5 до 8 мкг/кг/мин. При гипотонии АД <60 мм рт. ст. вводили норэпинефрин 0,02–5 мкг/кг/мин. Свежесзамороженную плазму назначали, если МНО превышало 2. Эритроцитарную массу переливали для поддержания уровня гемоглобина >9 г/дл. Интраоперационную кровопотерю регистрировали путем измерения объема собранной крови в аппарате для реинфузии (cell saver).

Проводили регистрацию параметров центральной гемодинамики (ДЛА, ДЗЛА, СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ВГОК, ИУО, ИССС и др.) на следующих этапах: после индукции анестезии, после пневмонэктомии левого легкого, после реперфузии левого легкого, после пневмонэктомии правого легкого, после реперфузии правого легкого, после ушивания грудной клетки. Результаты гемодинамического мониторинга представлены в таблице.

Анализ данных показал, что исходно у пациентки после индукции анестезии были повышены относительно референтных значений ДЛАСр, ДЗЛА. После

Таблица

Результаты показателей препульмональной термодилуции и PiCCO-мониторинга на разных этапах операции

Results of PPTD and PiCCO monitoring at different stages of surgery

Параметры	После индукции анестезии	После пневмонэктомии левого легкого	После реперфузии левого легкого	После пневмонэктомии правого легкого	После реперфузии правого легкого	После ушивания грудной клетки
АД сред., мм рт. ст.	72	75	65	75	68	79
ЦВД, мм рт. ст.	12	16	11	13	10	10
ЧСС, уд/мин	88	98	100	107	110	99
ДЗЛА, мм рт. ст. (N = 6–12)	19	22	20	22	15	14
ДЛАСр, мм рт. ст. (N = 17–23)	51	59	35	43	26	25
СИра, л/мин/м ² (N = 3–5)	3,4	3,3	3,4	3	3,4	3,4
ИВГОК, мл/м ² (N = 850–1000)	928	860	1145	956	1532	1100
ВУО, % (N = до 10%)	12	10	8	7	5	7
ИССС, дин·с·см ⁻⁵ (N = 1200–2200)	1411	1522	1270	1653	1325	1623
СИарт, л/мин/м ² (N = 3–5)	3,4	3,4	3,3	3	3,5	3,4
УО, мл (N = 50–120)	65	53	56	50	59	57
ИВСВЛ, мл/м ² (N = 3–7)	7	8	15	12	20	9

Примечание. АД – артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии; ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови; ВУО – вариабельность ударного объема; ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления; СИарт – непрерывный сердечный индекс по анализу артериальной волны (PiCCO); СИра – сердечный индекс (препульмональная термодилуция с использованием Свана–Ганца); УО – ударный объем; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких.

Note. АД – blood pressure; ЦВД – central venous pressure; ЧСС – heart rate; ДЗЛА – pulmonary artery occlusion pressure; ДЛАСр – mean pulmonary artery pressure; ИВГОК – intrathoracic blood volume index; ВУО – stroke volume variation; ИССС – systemic vascular resistance index; СИарт – continuous arterial pressure waveform analysis (PiCCO); СИра – cardiac index (prepulmonary thermodilution using Swan–Ganz catheter); УО – stroke volume; ИВСВЛ – extravascular lung water index.

пневмонэктомии левого легкого наблюдали повышение ЦВД, ДЛАСр, ДЗЛА. При этом ИВСВЛ оставался на прежнем уровне, ИВГОК незначительно снизился. На этапе пневмонэктомии при пережатии легочной артерии отмечалось снижение СИ до 2,7 л/мин/м², что потребовало применения инотропной поддержки (добутамин 5 мкг/кг/мин), после чего СИ составил 3,4 л/мин/м². После реперфузии левого легкого обнаружено снижение ИССС 1000 дин·с·см на фоне реперфузионного синдрома, повышение ИВСВЛ – 15 мл/м² и ИВГОК – 1145 мл/м². Клиническим решением на данном этапе было введение норадrenalина 0,2 мкг/кг/мин и ограничение инфузионной терапии, проведение дегидратации (фуросемид). Данные, полученные на этапе пневмонэктомии правого легкого, показали снижение ИВГОК, ИВСВЛ, рост ИССС. В связи с увеличением ИВСВЛ и ИВГОК на этапе реперфузии правого легкого было принято решение об ограничении инфузионной терапии и проведении дегидратации (фуросемид). Данная тактика позволила скорректировать нарушения. Полученные данные свидетельствовали, что показатели СИра и СИart соответствовали при измерении двумя методами. Интраоперационный объем введенной инфузионно-трансфузионной терапии составил 6200 мл, кровопотеря – 1200 мл, объем выделенной мочи – 1900 мл, объем перспирации – 400 мл. Общий баланс – +2700 мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мониторинг центральной гемодинамики необходим при трансплантации легких в связи с высокой вероятностью возникновения эпизодов нестабильности гемодинамики и необходимостью оперативной их коррекции [3, 7, 8]. До настоящего времени не существует консенсуса в отношении метода мониторинга параметров гемодинамики, что создает неопределенность в его выборе при данном виде оперативного вмешательства. По нашему мнению, это связано с наличием широкого спектра инвазивных и неинвазивных методик, реализованных в различных устройствах для гемодинамического мониторинга, и уникальностью ТЛ как оперативного вмешательства, которая заключается в наличии последовательно сменяющихся этапов, сопровождающихся нестабильностью гемодинамики. Согласно многоцентровому перекрестному исследованию, оценивающему частоту проведения методов гемодинамического мониторинга при трансплантации легких в различных центрах, в 69% случаев применяют ППТ, в 17,8% случаев используют совместно ППТ и ТПТ. В большинстве случаев (89,3%) используют чреспищеводную эхокардиографию [7].

Согласно данным литературы, методы, применяющиеся в настоящее время при трансплантации

легких, не прошли валидацию, и каждый из них имеет ограничения и недостатки при применении. Чреспищеводная эхокардиография является широко используемым методом оценки гемодинамики [3]. Несмотря на быструю диагностику гемодинамической нестабильности при использовании этого метода, следует отметить, что это прерывистый метод, высокозависимый от оператора, а также недостатком этого метода является завышение пиковых скоростей в легочных венах [7]. Зависимость от оператора и высокая стоимость ограничивают применение чреспищеводной эхокардиографии в клинической практике, хотя в большинстве стран рекомендовано ее использование при трансплантации легких.

Метод ППТ основан на принципе Стюарта–Гамильтона, который описывает разведение индикатора и требует установки катетера Свана–Ганца, оснащенного термистором [6]. Результаты полученных показателей имеют клиническое значение в случаях, сложных для патогенетической интерпретации. Мониторинг с помощью ППТ не всегда полно позволяет отразить волевический и гемодинамический статус пациента. Также, согласно исследованию D. Rokka, ДЗЛА не является надежным показателем для оценки сердечной преднагрузки, имеющей определяющее значение при проведении объемной терапии и введении инотропов и вазопрессоров [3].

Наиболее комплексное измерение гемодинамических показателей в интраоперационном периоде при трансплантации легких возможно с помощью ТПТ. В последние годы в связи с приемлемой точностью, меньшей инвазивностью и возможностью волюметрического мониторинга ТПТ практически вытеснила препульмональную методику. Проведенное исследование Della Rocca et al. показало, что ВГОК является более достоверным показателем сердечной преднагрузки по сравнению с ДЗЛА при трансплантации легких (ППТ) [3]. Аналогичные результаты получены при исследовании H. Brock [9]. Ряд исследователей продемонстрировали, что такие показатели, как ИГКДО и ИВСВЛ, при трансплантации легких позволяют прогнозировать развитие первичной дисфункции трансплантата (ПДТ), и соответственно, своевременно скорректировать тактику лечения [8, 10, 11]. С.К. Hofet показал тесную корреляцию между данными, полученными при измерении методом ТПТ и чреспищеводной эхокардиографии [12].

Следует отметить, что использование в интраоперационном периоде трансплантации легких ППТ и ТПТ в случае проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) ряд исследователей поставили под сомнение из-за выброса индикатора в экстракорпоральный контур при высоком потоке [13, 14]. Потребность в ВА ЭКМО и ВВ ЭКМО при данной операции нередко обусловлена необходи-

мостью гемодинамической поддержки, коррекцией легочного газообмена, восстановлением системной перфузии, что, в свою очередь, обеспечивает реперфузию и защитную вентиляцию трансплантата, тем самым уменьшая ишемически-реперфузионное повреждение [2, 15, 16, 17]. Исследование А. Herner et al. продемонстрировало, что ИГКДО и ИВСВЛ завышаются при ТПТ у пациентов, которым проводится ВВ ЭКМО, при этом не искажают результаты гемодинамических показателей, таких как СВ, УИ, ИУО, СИ и др. [13].

Настоящее клиническое наблюдение продемонстрировало, что одновременное проведение пре- и транспульмональной термодилуции в интраоперационном периоде при трансплантации легких является оптимальным способом гемодинамического мониторинга за счет получения более широкого спектра параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами наблюдение показывает целесообразность одновременного применения методов пре- и транспульмональной термодилуции в интраоперационном периоде при трансплантации легких для улучшения результатов лечения. Данные методы мониторинга гемодинамики обладают высокой информативностью, позволяют осуществлять непрерывное измерение необходимых параметров гемодинамики, своевременно и целенаправленно корректировать выявленные нарушения за счет воздействия на основные звенья патогенеза сердечно-сосудистой недостаточности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Murray AW, Boisen ML, Fritz A, Renew JR, Martin AK. Anesthetic considerations in lung transplantation: past, present and future. *J Thorac Dis.* 2021; 13 (11): 6550–6563. PMID: 34992834. doi: 10.21037/jtd-2021-10.
- Martin AK, Yalamuri SM, Wilkey BJ, Kolarczyk L, Fritz AV, Jayaraman A et al. The Impact of Anesthetic Management on Perioperative Outcomes in Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34 (6): 1669–1680. PMID: 31623969. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.037.
- Rocca GD, Brondani A, Costa MG. Intraoperative hemodynamic monitoring during organ transplantation: What is new? *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14 (3): 291–296. PMID: 19448537. doi: 10.1097/MOT.0b013e32832d927d.
- Талызин АМ, Журавель СВ, Хубутия МШ, Тарабрин ЕА, Кузнецова НК. Сравнительная оценка эффективности «либерального» и «рестриктивного» режимов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии при трансплантации легких. *Трансплантология.* 2021; 13 (3): 248–259. Talyzin AM, Zhuravel' SV, Hubutiya MSh, Tarabrin EA, Kuznecova NK. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti «liberal'nogo» i «restriktivnogo» rezhimov intraoperacionnoj infuzionno-transfuzionnoj terapii pri transplantacii legkih. *Transplantologiya.* 2021; 13 (3): 248–259. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-3-248-259.
- Киров МЮ, Кузьков ВВ, Суборов ЕВ, Ленькин АИ, Недашковский ЭВ. Транспульмональная термодилуция и волюметрический мониторинг в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии: метод. рекомендации. Архангельск, 2004. 23 с. Kirov MYu, Kuz'kov VV, Suborov EV, Len'kin AI, Nedashkovskij EV. Transpul'monal'naya termodilyuciya i volyumetricheskij monitoring v otdelenii anesteziologii, reanimacii i intensivnoj terapii: metod. rekomendacii. Arhangel'sk, 2004. 23 s.
- Заболотских ИБ, Проценко ДН (ред.). Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1152 с. Zabolotskih IB, Procenko DN (red.). Intensivnaya terapiya: nacional'noe rukovodstvo: v 2 t. T. 1. М.: GEOTAR-Media, 2020. 1152 s.
- Felton ML, Michel-Cherqui M, Sage E, Fischler M. Transesophageal and contact ultrasound echographic assessments of pulmonary vessels in bilateral lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93 (4): 1094–1100. PMID: 22387146. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.070.
- Pottecher J, Roche A-C, Dégot T, Helms O, Hentz J-G, Schmitt-Increases J-P et al. Increased extravascular biomarkers of lung water and plasma of acute lung injury precede oxygenation failure in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Transplantation.* 2017; 101 (1): 112–121. PMID: 27495752. doi: 10.1097/TP.0000000000001434.
- Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19 (4): 288–294. PMID: 12074419. doi: 10.1017/s0265021502000467.
- Pottecher J, Roche AC, Degot T, Helms O, Hentz JG, Falcoz PE et al. Quantifying physical and biochemical factors that contribute to primary graft dysfunction after lung transplantation. Washington, 2012. *The Anesthesiology Annual Meeting ASA.* A299.
- Trebbia G, Sage E, Le Guen M, Roux A, Soummer A, Puyo P et al. Assessment of lung edema during ex-vivo lung perfusion by single transpulmonary thermodilution: A preliminary study in humans. *J Heart Lung Transplantation.* 2019; 38 (1): 83–91. PMID: 30391201. https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.09.019.
- Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth.* 2005; 94 (6): 748–755. PMID: 15790674. doi: 10.1093/bja/aei123.
- Herner A, Lahmer T, Mayr U, Rasch S, Schneider J, Schmid RM et al. Transpulmonary thermodilution before and during veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation ECMO: an observational study on a po-

tential loss of indicator into the extra-corporeal circuit. *J Clin Monit Comput.* 2020; 34 (5): 923–936. PMID: 31691149. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00398-6>.

14. Minini A, Raes M, Taccone FS, Malbrain MLNG. Transpulmonary thermodilution during extracorporeal organ support (ECOS): is it worth it? A brief commentary on the effects of the extracorporeal circuit on TPTD-derived parameters. *J Clin Monit Comput.* 2021; 35 (4): 681–687. PMID: 33891251. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00699-9>.

15. Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T et al. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155 (5): 2193–2206.e3. PMID: 29653665. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.144.

16. Nazarnia S, Subramaniam K. Pro: Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Should Be Used Routinely for Bilateral Lung Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31 (4): 1505–1508. PMID: 27591909. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.015.

17. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 160 (1): 320–327.e1. PMID: 31932054. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.155.

*Статья поступила в редакцию 29.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 29.04.2022*

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	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">количество комплектов</td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)	количество комплектов																					
ПН380																										
(индекс издания)																										
количество комплектов																										
на 2022 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8%;">1</th><th style="width: 8%;">2</th><th style="width: 8%;">3</th><th style="width: 8%;">4</th><th style="width: 8%;">5</th><th style="width: 8%;">6</th><th style="width: 8%;">7</th><th style="width: 8%;">8</th><th style="width: 8%;">9</th><th style="width: 8%;">10</th><th style="width: 8%;">11</th><th style="width: 8%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Куда</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">(почтовый индекс)</td> <td style="font-size: 8px;">(адрес)</td> </tr> </table>			Куда		(почтовый индекс)	(адрес)																				
Куда																										
(почтовый индекс)	(адрес)																									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Кому</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="font-size: 8px;">(фамилия, инициалы)</td> </tr> </table>			Кому		(фамилия, инициалы)																					
Кому																										
(фамилия, инициалы)																										
Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)																						
ПН380																										
(индекс издания)																										
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">ПВ</td> <td style="font-size: 8px;">место</td> <td style="font-size: 8px;">ли-тер</td> </tr> </table>						ПВ	место	ли-тер																		
ПВ	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">стоимость</td> <td style="font-size: 8px;">подписки пере-адресовки</td> <td style="font-size: 8px;">руб. коп.</td> <td style="font-size: 8px;">количество комплектов</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="font-size: 8px;">руб. коп.</td> <td></td> </tr> </table>							стоимость	подписки пере-адресовки	руб. коп.	количество комплектов			руб. коп.													
стоимость	подписки пере-адресовки	руб. коп.	количество комплектов																							
		руб. коп.																								
на 2022 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8%;">1</th><th style="width: 8%;">2</th><th style="width: 8%;">3</th><th style="width: 8%;">4</th><th style="width: 8%;">5</th><th style="width: 8%;">6</th><th style="width: 8%;">7</th><th style="width: 8%;">8</th><th style="width: 8%;">9</th><th style="width: 8%;">10</th><th style="width: 8%;">11</th><th style="width: 8%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Куда</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">(почтовый индекс)</td> <td style="font-size: 8px;">(адрес)</td> </tr> </table>			Куда		(почтовый индекс)	(адрес)																				
Куда																										
(почтовый индекс)	(адрес)																									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Кому</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="font-size: 8px;">(фамилия, инициалы)</td> </tr> </table>			Кому		(фамилия, инициалы)																					
Кому																										
(фамилия, инициалы)																										

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-57-63

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ОБКРАДЫВАНИЯ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

А.А. Киршин^{1, 2}, А.Ю. Терезулов¹, А.Р. Киршина¹

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

² Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Казань, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить частоту возникновения синдрома обкрадывания селезеночной артерией в собственной серии трансплантаций печени с определением диагностической и лечебной тактики. **Материалы и методы.** За 3,5 года существования программы трансплантации печени в Республике Татарстан выполнено 77 трансплантаций трупной печени. В послеоперационном периоде синдром обкрадывания селезеночной артерией встретился в 4 случаях (5,2%). Среди пациентов было 3 женщины и один мужчина, средний возраст составил 38 лет. Для диагностики применялись ультразвуковая доплерография сосудов печени и целиакография. В качестве способа коррекции синдрома использовалась проксимальная эмболизация селезеночной артерии. **Результаты.** Во всех клинических наблюдениях синдром обкрадывания селезеночной артерией был своевременно диагностирован и скорректирован посредством рентгенэндоваскулярного вмешательства. Пациенты выписаны с хорошей функцией печеночного графта. Осложнение не повлияло на продолжительность госпитализации. **Заключение.** Синдром обкрадывания селезеночной артерией остается серьезным сосудистым осложнением трансплантации печени, способным привести к дисфункции и возможной потере графта. Его своевременное выявление и коррекция предотвращают тяжелые последствия для реципиента печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, синдром обкрадывания селезеночной артерией, эмболизация селезеночной артерии.

EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SPLENIC ARTERY STEAL SYNDROME AFTER LIVER TRANSPLANTATION

А.А. Kirshin^{1, 2}, А.Ю. Teregulov^{1, 2}, А.Р. Kirshina¹

¹ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

² Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

Objective: to study the incidence of splenic artery steal syndrome (SASS) in our own series of liver transplant surgeries and to determine diagnostic and therapeutic tactics. **Materials and Methods.** During the 3.5 years of existence of the liver transplant program in the Republic of Tatarstan, 77 cadaveric liver transplantations (LTx) have been performed. Postoperative SASS occurred in 4 cases (5.2%). Among the patients were 3 women and 1 man; mean age was 38 years. Doppler ultrasonography of the liver vessels and celiacography were used for diagnosis. Proximal splenic embolization was used as a way to correct the syndrome. **Results.** In all clinical cases, SASS was timely diagnosed and corrected by endovascular image-guided intervention. The patients were discharged with good hepatic graft function. The complication did not affect the length of hospital stay. **Conclusion.** SASS remains a severe vascular complication of LTx, which can lead to graft dysfunction and possible loss. Timely detection and treatment prevent severe consequences for the liver recipient.

Keywords: liver transplantation, splenic artery steal syndrome, splenic embolization.

Для корреспонденции: Кишин Александр Александрович. Адрес: 420064, Казань, ул. Б. Урманче, 10-222. Тел. (912) 467-52-79. E-mail: kirshinaalex80@mail.ru

Corresponding author: Alexandr Kirshin. Address: 10-222, B. Urmanche str., Kazan, 420064, Russian Federation. Phone: (912) 467-52-79. E-mail: kirshinaalex80@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени остается единственным радикальным способом излечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний данного органа. Вместе с тем выполнение подобных высокотехнологических вмешательств сопряжено с развитием специфических сосудистых осложнений. Данные осложнения могут быть инициированы как первичными проблемами в зоне венозных и артериальных анастомозов, так и изменениями печеночной гемодинамики, вызванной циррозом, в послеоперационном периоде. Недостаточная артериальная либо избыточная портальная перфузия графта может привести к тяжелым последствиям, вплоть до утраты трансплантата.

Синдром обкрадывания селезеночной артерией (splenic artery steal syndrome – SASS) является все еще не до конца изученным сосудистым осложнением после трансплантации печени с частотой встречаемости от 0,6 до 10,1% [1]. SASS характеризуется снижением кровотока по печеночной артерии в отсутствие ее окклюзии, ассоциированным с увеличением кровотока по расширенной селезеночной артерии или реже по гастродуоденальной артерии [2]. Развивается гипоперфузия трансплантата, способная привести к тяжелому ишемическому повреждению органа вплоть до необходимости ретрансплантации [3, 4].

Нет ясных представлений о патогенезе синдрома обкрадывания селезеночной артерией и диагностических критериях, позволяющих в ранние сроки предупредить развитие дисфункции трансплантата путем своевременного рентгенхирургического вмешательства. В данной статье мы хотим продемонстрировать случаи SASS с активной лечебной тактикой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С декабря 2018-го по май 2022 года в условиях второго хирургического отделения ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ (г. Казань) было выполнено 77 трансплантаций трупной печени. В послеоперационном периоде SASS встретился в 4 случаях (5,2%). Все пациенты, у которых развился данный синдром, были оперированы по одной методике (кавальная реконструкция по типу «бок в бок» по J. Belghiti, портальная реконструкция по типу «конец в конец», артериальная реконструкция с использованием сосудистой площадки гастродуоденальной артерии реципиента, билиарная реконструкция «конец в конец»). Среди них было 3 женщины и один мужчина, средний возраст составил 38 лет. Были оценены показатели рентгеновской компьютерной томографии, выполненной пациентам со сроком не более месяца до трансплантации пече-

ни – диаметр селезеночной и печеночной артерий, вариантная анатомия ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии.

После трансплантации печени в качестве скрининга использовалась ультразвуковая доплерография сосудов печени (дважды в сутки в течение первой недели после операции, далее по показаниям и перед выпиской). Исследовались общеклинические и биохимические лабораторные показатели (дважды в сутки в течение пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, ежедневно в течение 3–5 суток после перевода в отделение, далее по показаниям и перед выпиской). В приведенных ниже таблицах отображены преимущественно данные в день выявления SASS, а также на 1, 3, 5, 10-е сутки после рентгенхирургической коррекции данного осложнения. Окончательный диагноз синдрома обкрадывания устанавливался при целиакографии, при которой во всех случаях выявлялся обедненный кровоток с поздним заполнением печеночной артерии с предпочтительным кровотоком по селезеночной артерии. Контрольная целиакография сразу же после окклюзии селезеночной артерии в проксимальном отделе показала увеличение кровотока в печеночной артерии с улучшением кровоснабжения периферических отделов паренхимы печени. Далее приводим описание клинических наблюдений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент А., 34 года, с диагнозом «цирроз печени в исходе первичного склерозирующего холангита, класс В по Чайлд–Пью, варикозное расширение вен пищевода 3-й степени, осложненное многократными кровотечениями, асцит, двусторонний гидроторакс, спленомегалия». MELD – 13 баллов. По данным рентгеновской компьютерной томографии от 19.03.2022 г. размеры селезенки 15,5 × 15 × 7,3 см, диаметр селезеночной артерии – 7,5 мм, печеночной – 5,5 мм. 23.03.2022 г. проведено трансъюгулярное портосистемное шунтирование. 26.03.2022 г. в связи с появлением совместимого трупного донора проведена ортотопическая трансплантация печени. На первые сутки после оперативного вмешательства, 27.03.2022 г., по данным ультразвуковой доплерографии заподозрен SASS, который подтвердился при целиакографии (рис. 1). Проведена эмболизация селезеночной артерии в проксимальном отделе по поводу SASS (рис. 2). При контрольной целиакографии после эмболизации отмечено хорошее контрастирование печеночной артерии и ее дистального русла (рис. 3). Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое, выписка на 17-е сутки. Динамика лабораторно-инструментальных данных представлена в табл. 1.



Рис. 1. Целиакография. Контрастируется селезеночная артерия, печеночная артерия и ее дистальное русло не контрастируются

Fig. 1. Celiacography. The splenic artery is contrasted, the hepatic artery and its distal bed are not contrasted

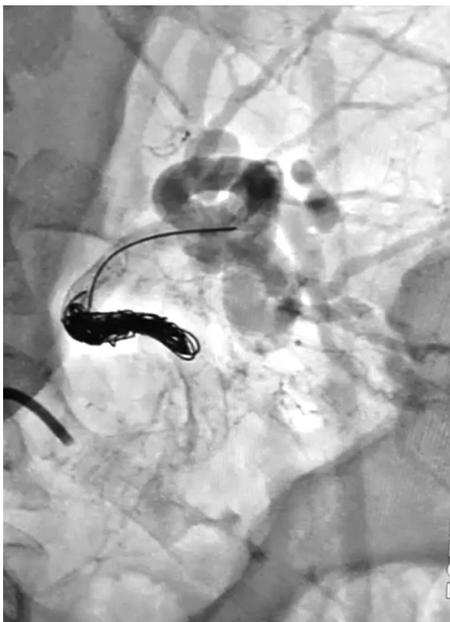


Рис. 2. Проксимальная эмболизация селезеночной артерии с использованием стента и спиралей

Fig. 2. Proximal splenic embolization using stent and coils

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка А., 33 года, наблюдалась с диагнозом «цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, класс С по Чайлд–Пью, варикозное расширение вен пищевода 3-й степени, трижды осложненное кровотечением, асцит, двусторонний гидроторакс». MELD – 17 баллов.

По данным рентгеновской компьютерной томографии от 30.02.2022 г. размеры селезенки в пределах нормальных значений, диаметр селезеночной

артерии – 7,5 мм, печеночной артерии – 7,8 мм. 11.03.2022 г. проведена операция трансъюгулярного портосистемного шунтирования. 30.03.2022 г. проведена ортотопическая трансплантация печени. На 8-е сутки после оперативного вмешательства зафиксировано снижение пиковой систолической скорости по печеночной артерии с отсутствием диастолической скорости. Одновременно с этим скорость по селезеночной артерии повысилась. На 9-е сутки после операции в связи с ухудшением показателей УЗИ-доплерографии сосудов печени было решено провести ангиографию чревного ствола, на которой был подтвержден синдром обкрадывания селезеночной артерией. Проведена проксимальная эмболизация селезеночной артерии. На контрольной ангиографии отмечено хорошее заполнение печеночной артерии. Динамика биохимических показателей и данных УЗИ представлена в табл. 2. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое, выписка на 14-е сутки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Пациентке С., 27 лет, 19.04.2022 г. проведена ортотопическая трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита, класс В по Чайлд–Пью; варикозное расширение вен пищевода 1-й степени, асцит, рецидивирующая печеночная энцефалопатия 1-й степени. MELD – 16 баллов.

По данным рентгеновской компьютерной томографии от 19.04.2022 г. размеры селезенки 16 × 6 × 12 см, диаметр селезеночной артерии – 7 мм, печеночной – 3 мм. На первые сутки после оперативного вмешательства, 20.04.2022 г., по данным ультра-



Рис. 3. Контрольная ангиография с хорошим заполнением печеночной артерии

Fig. 3. Control angiography showing good filling of the hepatic artery

звуковой доплерографии заподозрен SASS, который подтвердился при целиакографии. Выполнена проксимальная эмболизация селезеночной артерии. При контрольной ангиографии верифицировано хорошее заполнение русла печеночной артерии. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое, выписка на 22-е сутки. Динамика показателей представлена в табл. 3.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 4

Пациентке А., 58 лет, 29.03.2022 г. проведена ортотопическая трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе синдрома перекреста (первичный билиарный цирроз в сочетании с аутоиммунным гепатитом, класс С по Чайлд–Пью, варикозное расширение вен пищевода 2–3-й степени, асцит). MELD 26 баллов. По данным рентгеновской компьютерной томографии от 28.03.2022 г. размеры

селезенки 13,5 × 8,5 × 5,8 см, диаметр селезеночной артерии – 6 мм, печеночной – 6 мм. 01.04.2022 г. в связи с подозрением на синдром обкрадывания селезеночной артерией выполнена целиакография с последующей эмболизацией селезеночной артерии. Динамика лабораторно-инструментальных данных представлена в табл. 4. Дальнейшее течение послеоперационного периода гладкое, выписка на 24-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые феномен обкрадывания селезеночной артерией был описан Маннером в 1991 году [5]. Авторы предположили, что отсроченное заполнение контрастом печеночной артерии по данным ангиографии было связано с предпочтительным оттоком крови в расширенную селезеночную артерию у больных с выраженной спленомегалией. Однако в 2008 году

Таблица 1

Динамика биохимических показателей и данных ультразвукового исследования, клинический случай № 1

Dynamics of biochemical parameters and ultrasound data (clinical case #1)

	26.03.22	27.03.22	28.03.22	30.03.22	01.04.22	06.04.22
Биохимические показатели		эмболизация				
Аланинаминотрансфераза	30	1123	879,4	554	236	116,1
Аспаргатаминотрансфераза	33	1023	388	134	28	17,3
Щелочная фосфатаза	295	138	70,9	150	164	92
Гаммаглутамилтранспептидаза	68	114	93,8	228	229	123
Билирубин общий	50,5	68,5	37,9	31,5	22,6	10,7
Данные ультразвуковой доплерографии						
VP скорость		36,8	26	26	24	24
ПА – ПСС	не визуализируется	24	20	63	29,9	72,9
ПА – КДС		отсутствие	отсутствие	26	6,4	16,5
ПА – ИР				0,59	0,78	0,79
СА – ПСС	65	135		48	40	75,7

Таблица 2

Динамика биохимических показателей и данных ультразвукового исследования, клинический случай № 2

Dynamics of biochemical parameters and ultrasound data (clinical case #2)

	03.04.2022	06.04.2022	07.04.2022	08.04.2022	10.04.2022	12.04.2022
Показатели биохимии крови			эмболизация			
Аланинаминотрансфераза	189,6	100	50,7	69	32,9	32,1
Аспаргатаминотрансфераза	66,9	19	13,8	19	9,3	10,6
Щелочная фосфатаза	179	139	67,6	123	88	86,4
Гаммаглутамилтранспептидаза	596	434	228	351	273	269
Билирубин общий	58,9	27,1	12,9	27,1	22,7	25,32
Данные ультразвуковой доплерографии						
VP скорость	58	33	26	32	31	
ПА – ПСС	118	20	16,9	69,2	46,1	
ПА – КДС	49,4	отсутствие	4,4	28,2	24,9	
ПА – ИР	0,58		0,74	0,59	0,46	
СА – ПСС	63	84,2	133	89,5	56,9	

С. Quintini и другие предложили альтернативную теорию портальной гиперперфузии [6]. Согласно их данным, сужение печеночной артерии у этих пациентов возникало в ответ на усиление портального кровотока. Гиперперфузия трансплантата по воротной вене вызывает синусоидальное повреждение за счет прямого действия повышенного портального давления на клетки печени и за счет буферной реакции печеночной артерии (hepatic artery buffer response – HABR). HABR позволяет поддерживать адекватный печеночный кровоток с помощью вазодилататора аденозина. При снижении портального кровотока снижается вымывание аденозина. Накопившийся в печеночном сосудистом русле аденозин вызывает расширение печеночной артерии и повышение артериального кровотока. В случае SASS повышенный приток портальной венозной крови ускоренно вымывает аденозин, что вызывает отно-

сительную вазоконстрикцию печеночной артерии [7]. Эту теорию подтверждает клинический случай с редкой анатомической аномалией [8]. У пациента с SASS наблюдалось отсутствие чревного ствола с отхождением селезеночной артерии отдельно от общей печеночной непосредственно от аорты, что исключает сам процесс «обкрадывания». В 2012 году W.E.A. Saad et al. предположили, что HABR является лишь одной из потенциальных причин SASS, наряду с обкрадыванием селезеночной или гастродуоденальной артерией, и предложили новое название – синдром посттрансплантационной неокклюзионной гипоперфузии печеночной артерии [9]. Таким образом, нет ни одного исследования, которое достоверно определило бы патогенетические аспекты снижения кровотока по печеночной артерии у больных после трансплантации печени.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей и данных ультразвукового исследования, клинический случай № 3

Dynamics of biochemical parameters and ultrasound data (clinical case #3)

	20.04.2022	21.04.2022	23.04.2022	25.04.2022	30.04.2022
Биохимические показатели	эмболизация				
Аланинаминотрансфераза	265,3	228,6	303	264	60
Аспаргатаминотрансфераза	477,6	192,1	161	111	15
Щелочная фосфатаза	68,3	68	101	104	87
Гаммаглутамилтранспептидаза	49,2	47	247	236	79
Билирубин общий	65	46,8	49,2	44,7	28
Данные ультразвуковой доплерографии					
VP скорость	55	40	45	50	68
ПА – ПСС	не визуализируется				
ПА – КДС			5,5	6	11,8
ПА – ИР			0,83	0,83	0,81
СА – ПСС	103	52	85	57	104

Таблица 4

Динамика биохимических показателей и данных ультразвукового исследования, клинический случай № 4

Dynamics of biochemical parameters and ultrasound data (clinical case #4)

	30.03.22	31.03.22	01.04.22	02.04.22	04.04.22	06.04.22	11.04.22
Показатели биохимии крови	эмболизация						
Аланинаминотрансфераза	382,3	217,2	187,4	150,9	109,2	121	43,1
Аспаргатаминотрансфераза	428	134	65,9	40,9	43,3	31	19
Щелочная фосфатаза	170	107	110	55,3	45,9	132	170
Гаммаглутамилтранспептидаза	70	41	49	54	35,4	41	22,9
Билирубин общий	178,9	138,8	118,2	96,4	68,8	70,7	40,4
Данные ультразвуковой доплерографии							
VP скорость	80	49	33	33	74	34	25
ПА – ПСС	61	100	32	79	53,5	81	48
ПА – КДС	15	14	отсутствие	19,8	16,5	29	21
ПА – ИР	0,75	0,86		0,75	0,69	0,64	0,56
СА – ПСС	52	86	116		80		79

Синдром обкрадывания селезеночной артерией является диагнозом, требующим исключения других сосудистых осложнений (тромбоз, стеноз печеночной артерии), отторжения трансплантата, инфекций [4, 10]. Сроки развития SASS – от нескольких часов до 5,5 года после оперативного вмешательства, но чаще в первые 3 месяца [10]. Клиническая картина неспецифична – от отсутствия симптомов до проявлений тяжелой дисфункции трансплантата. Биохимическими находками могут быть гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы [4, 10].

Методом выбора для скрининга патологии является УЗДГ сосудов печени. По данным исследований, для SASS характерно снижение скорости кровотока по печеночной артерии менее 35 см/с, индекс резистентности более 0,8, низкий или обратный диастолический кровоток [11]. При этом наблюдается повышение скорости по воротной вене и селезеночной артерии. Учитывая наличие спленомегалии у большинства пациентов с циррозом печени, выявление увеличенной селезенки не имеет диагностической значимости для верификации SASS.

Наиболее достоверные данные для диагностики гипоперфузии печеночной артерии можно получить путем проведения компьютерной томографической ангиографии. I. Kirbas et al. обнаружили, что при SASS наблюдается расширение селезеночной артерии до 4 мм и более либо свыше 150% диаметра печеночной артерии [12]. Такие РКТ-признаки, как объем селезенки более 829 мл, диаметр селезеночной артерии более 4 мм и разница в диаметре между селезеночной и печеночной артериями более 6 мм, описываются как предоперационные предикторы SASS [12–14].

Ключевыми ангиографическими находками являются замедление и задержка кровотока в печеночной артерии, ранняя перфузия селезеночной или гастродуоденальной артерии. В тяжелых случаях портальный венозный кровоток контрастируется одновременно с селезеночным артериальным кровотоком или даже до полного заполнения печеночной артерии [4, 9].

Целью терапии синдрома обкрадывания селезеночной артерией является повышение кровотока в печеночной артерии. Предпочтительным методом является эмболизация селезеночной артерии ввиду своей минимальной инвазивности и эффективности. По данным литературы, более проксимальное размещение спиралей сохраняет коллатеральный кровоток к селезенке, тем самым снижая риск развития таких осложнений, как инфаркт селезенки и сепсис [4, 10, 15]. Однако Fleckenstein et al. в ходе сравнения лабораторных показателей 75 пациентов после трансплантации печени с SASS не выявили

достоверных различий в отдаленных результатах в зависимости от места эмболизации селезеночной артерии [16]. Таким образом, решение вопроса по определению места эмболизации селезеночной артерии остается на выбор врача. При неэффективности или невозможности интервенционного лечения рассматриваются хирургические варианты: перевязка селезеночной артерии, спленэктомия [10].

В качестве профилактики развития синдрома обкрадывания селезеночной артерией применяется метод перевязки селезеночной артерии во время операции трансплантации печени при наличии факторов риска.

В нашем исследовании у всех пациентов наблюдалось расширение селезеночной артерии более 4 мм по данным компьютерной томографии до проведения трансплантации печени. Это согласуется с данными литературы по выявлению предикторов развития SASS.

Принято считать, что синдром обкрадывания селезеночной артерией ассоциирован с дисфункцией трансплантата, проявляющейся повышением печеночных проб печени с наличием или отсутствием клинических признаков (асцит). Однако в ранние сроки после трансплантации печени ишемически-реперфузионные повреждения могут маскировать биохимические изменения, позволяющие заподозрить SASS. В связи с этим основное внимание для скрининга данного синдрома должно уделяться ультразвуковой доплерографии сосудов печени.

Кроме того, наш небольшой опыт показывает, что своевременная целиакография для верификации SASS с рентгенэндоваскулярной проксимальной окклюзией селезеночной артерии помогает избежать ишемических проявлений и тяжелой дисфункции графта. В раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с эмболизацией селезеночной артерии, выявлено не было, все пациенты выписаны с удовлетворительной функцией трансплантата.

Оптимальным нам представляется следующий алгоритм диагностики SASS. При выявлении снижения линейной скорости кровотока по печеночной артерии с одновременным увеличением линейной скорости кровотока по селезеночной артерии и воротной вене по данным ультразвуковой доплерографии сосудов печени исследование повторяется через 6 часов. При сохраняющейся тенденции к изменению кровотоков выполняется целиакография. При выявлении типичных ангиографических признаков SASS выполняется проксимальная эмболизация селезеночной артерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром обкрадывания селезеночной артерией остается серьезным сосудистым осложнением трансплантации печени, способным

привести к дисфункции и возможной потере графта. Своевременное выявление и коррекция SASS предотвращает тяжелые последствия для реципиента печени. Дискутабельным остается вопрос по профилактике развития данного осложнения, что, несомненно, требует проведения дальнейших исследований в области изучения висцерального венозного и артериального кровоснабжения в условиях цирроза и после трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF et al. Splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation: diagnosis and treatment. *Transplant Proc.* 1993; 25 (4): 2594–2596.
2. Geissler I, Lamesch P, Witzigmann H, Jost U, Hauss J, Fangmann J. Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management. *Transpl Int.* 2002; 15 (2–3): 139–141.
3. Pinto S, Reddy SN, Horrow MM, Ortiz J. Splenic Artery Syndrome after orthotopic liver transplantation: a review. *Int J Surg.* 2014; 12 (11): 1228–1234.
4. Uflacker R, Selby JB, Chavin K, Rogers J, Baliga P. Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25 (4): 300–306.
5. Manner M, Otto G, Senninger N, Kraus T, Goerich J, Herfarth C. Arterial steal: an unusual cause for hepatic hypoperfusion after liver transplantation. *Transpl Int.* 1991; 4: 122–124.
6. Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, Diago T, Aucejo F, Eghtesad B et al. «Splenic artery steal syndrome» is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transpl.* 2008; 14: 374–379.
7. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6046–6057.
8. Terra C, Furtado E, Agostinho AG, Donato P. Splenic Artery Steal Syndrome – a Misleading Term: An Independent Artery Origin Supporting Portal Hyperperfusion Theory. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2020; 31 (11): 1916–1918.
9. Saad WEA. Nonocclusive hepatic artery hypoperfusion syndrome (splenic steal syndrome) in liver transplant recipients. *Semin Intervent Radiol.* 2012; 29: 140–146.
10. Nüssler NC, Settmacher U, Haase R, Stange B, Heise M, Neuhaus P. Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2003; 9 (6): 596–602.
11. Vit A, De Candia A, Como G, Del Frate C, Marzio A, Bazzocchi M. Doppler evaluation of arterial complications of adult orthotopic liver transplantation. *J Clin Ultrasound.* 2003; 31 (7): 339–345.
12. Kirbas I, Ulu EMK, Ozturk A, Coskun M, Harman A, Ogus E, Haberal M. Multidetector computed tomographic angiography findings of splenic artery steal syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39 (4): 1178–1180.
13. Grieser C, Denecke T, Steffen IG et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur Radiol.* 2010; 20 (1): 108–117.
14. Dokmak S, Aussilhou B, Belghiti J. Liver transplantation and splenic artery steal syndrome: the diagnosis should be established preoperatively. *Liver Transpl.* 2013; 19 (6): 667–668.
15. Madoff DC, Denys A, Wallace MJ, Murthy R, Gupta S, Pillsbury EP et al. Splenic arterial interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics.* 2005; 25 (Suppl 1): 191–211.
16. Fleckenstein FN, Luedemann WM, Kücükaya A, Auer TA, Plewe J et al. Splenic artery steal syndrome in patients with orthotopic liver transplant: Where to embolize the splenic artery? *PLoS One.* 2022; 17 (3): e0263832.

*Статья поступила в редакцию 12.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 12.06.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-64-73

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ЭКСТРЕМАЛЬНО ДЛИТЕЛЬНЫМ (БОЛЕЕ 6 ЧАСОВ) СРОКОМ ИШЕМИИ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

*В.Н. Попцов¹, В.М. Захаревич¹, Е.А. Спирина¹, Н.Н. Колоскова¹, В.В. Пчельников¹,
В.М. Хатуцкий¹, А.И. Скокова¹, А.В. Фомичев², Э.З. Алиев¹, В.В. Боронова¹,
А.В. Березняк¹, А.К. Солодовникова¹*

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

В условиях дефицита донорских сердец, отвечающих допустимым критериям, использование сердец от доноров с расширенными критериями, в том числе с длительным сроком ишемии, остается одним из реальных путей увеличения донорского пула и количества выполняемых трансплантаций сердца (ТС). В исследование включили 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин – в возрасте от 11 до 66 ($44,7 \pm 12,0$, медиана 48,0) лет, которым была выполнена первичная ($n = 37$; 97,4%) или повторная ($n = 1$; 2,6%) ТС (ретрансплантация). Продолжительность ишемии сердечного трансплантата ($n = 38$) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин), или 407 ± 52 мин (медиана 400 мин). У 33 (86,8%) из 38 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВА ЭКМО ($n = 4$; 10,5%) или пролонгирования предтрансплантационной ВА ЭКМО в течение 8 суток после ТС ($n = 1$; 2,6%). Госпитальная летальность составила 7,9% ($n = 3$); 35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара; 3 реципиента умерли в постгоспитальном периоде на 734, 944 и 2146-й день после ТС; 32 (84,2%) из 38 реципиентов оставались живы на момент окончания исследования. Собственный опыт демонстрирует возможность результативного выполнения ТС от доноров с длительной ишемией сердечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительная ишемия сердечного трансплантата.

PERIOPERATIVE PERIOD IN HEART TRANSPLANTATION WITH EXTREMELY PROLONGED ISCHEMIC TIMES (>6 HOURS)

*V.N. Poptsov¹, V.M. Zakharevich¹, E.A. Spirina¹, N.N. Koloskova¹, V.V. Pchelnykov¹,
V.M. Khatutskii¹, A.I. Skokova¹, A.V. Fomichev², E.Z. Aliev¹, V.A. Boronova¹,
A.V. Bereznyak¹, A.K. Solodovnikova¹*

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

² Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Amidst the shortage in viable donor hearts, the use of hearts from expanded criteria donors, including those with prolonged ischemic time, remains one of the real ways to increase the donor pool and number of heart transplantations (HTx) performed. The study included 38 recipients (33 (86.8%) men and 5 (13.2%) women) aged 11 to 66 (44.7 ± 12.0 years, median 48.0 years), who underwent primary ($n = 37$; 97.4%) or repeat ($n = 1$; 2.6%) HTx (retransplantation). Donor hearts ($n = 38$) with ischemic time ranged from 362 (6 hours 2 minutes) to 571 (9 hours 31 minutes) or 407 ± 52 minutes (median 400 minutes). In 33 (86.8%) of 38 recipients, the early posttransplant

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

Corresponding author: Vitaly Poptsov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (963) 644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

period was characterized by satisfactory initial graft function. Five (13.1%) recipients developed severe primary graft dysfunction, requiring post-transplant venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) (n = 4; 10.5%) or prolongation of pre-transplant VA-ECMO within 8 days of HTx (n = 1; 2.6%). In-hospital mortality was 7.9% (n = 3). Thirty-five (92.1%) of 38 recipients were discharged from the hospital. Three recipients died in the post-hospital period at day 734, 944, and 2146 after HTx. Thirty-two (84.2%) of the 38 recipients remained alive at the end of the study. Our own experience shows that HTx from donors with prolonged ischemic time could be effective.

Keywords: heart transplantation, prolonged ischemic time.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях дефицита донорских сердец, отвечающих допустимым критериям, использование сердец от доноров с расширенными критериями остается одним из реальных путей увеличения донорского пула и количества выполняемых трансплантаций сердца (ТС) [1–3]. Предполагаемая длительная (более 4 ч) ишемия сердечного трансплантата, обусловленная продолжительностью транспортировки донорского сердца до трансплантационного центра (транспортная ишемия) или другими причинами, является одним из ведущих факторов расширенного донорства сердца [4]. Несмотря на имеющиеся опасения более частого развития тяжелой первичной дисфункции, ТС с длительной ишемией донорского сердца продолжает выполняться и рассматривается в качестве одной из мер по устранению дефицита донорских органов и увеличения количества пересадок сердца [5, 6]. Исследования, посвященные трансплантации с длительностью ишемии >6 ч, немногочисленны и демонстрируют неоднозначное влияние данного фактора расширенного донорства на непосредственные и отдаленные результаты ТС [7, 8].

Целью исследования являлось определение влияния экстремально длительной (более 6 ч) по продолжительности ишемии сердечного трансплантата на характер восстановления первичной функции пересаженного сердца и непосредственные результаты ТС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» было выполнено 1500 ТС, в том числе 38 (2,5%) с ишемией сердечного трансплантата >360 мин. В исследование включили 38 реципиентов – 33 (86,8%) мужчин и 5 (13,2%) женщин – в возрасте от 11 до 66 (44,7 ± 12,0, медиана 48,0) лет, которым была выполнена первичная (n = 37; 97,4%) или повторная (n = 1; 2,6%) ТС (ретрансплантация) с данной продолжительностью ишемии сердечного трансплантата. Во всех наблюдениях трансплантация с экстремально длительной (6 ч и более) ишемией донорского сердца была обусловлена территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра.

Предтрансплантационная характеристика реципиента сердца

Основными патологиями сердца, приведшими к развитию терминальной ХСН и необходимости выполнения ТС, явились: дилатационная кардиомиопатия (n = 20; 52,6%), ИБС (n = 16; 42,1%), рестриктивная кардиомиопатия (n = 1; 2,6%), отдаленная необратимая дисфункция сердечного трансплантата (n = 1; 2,6%). Выраженность ХСН соответствовала ПА (n = 2; 5,3%), ПБ (n = 25; 65,8%) и П (n = 11; 28,9%) стадии по классификации Стражеско–Василенко или П (n = 4; 10,5%) и IV (n = 34; 89,5%) функциональному классу (3,8 ± 0,4) по классификации NYHA. Неотложность ТС соответствовала статусу IA (n = 18; 47,4%), IB (n = 5; 13,2%) или II (n = 15; 39,4%) в соответствии с алгоритмом UNOS.

Нарушения сердечного ритма в виде постоянной формы мерцательной аритмии имели 11 (28,9%) пациентов. У 8 (21,1%) реципиентов был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор; 5 (13,2%) реципиентов ранее перенесли кардиохирургические вмешательства на открытой грудной клетке и полости перикарда: имплантацию системы длительного левожелудочкового обхода (n = 3), аортокоронарное шунтирование (n = 1), первичную ТС (n = 1).

Сопутствующая патология включала: ожирение 2-й ст. и более (n = 8; 21,1%), артериальную гипертензию (n = 7; 18,4%), мультифокальный атеросклероз с поражением брахицефальных артерий и/или артерий нижних конечностей (n = 7; 18,4%), хронический бронхит (n = 5; 13,2%), язвенную болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки (n = 5; 13,2%), дисциркуляторную энцефалопатию (n = 4; 10,5%), подагру (n = 4; 10,5%), субклинический гипотиреоз (n = 3; 7,9%), желчнокаменную болезнь (n = 3; 7,9%), мочекаменную болезнь (n = 3; 7,9%), хроническую болезнь почек 2-й ст. и выше (n = 3; 7,9%), состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (n = 2; 5,3%), сахарный диабет 2-го типа (n = 2; 5,3%), состояние после перенесенной ТЭЛА (n = 1; 2,6%).

У 5 (13,2%) пациентов для коррекции расстройств системной гемодинамики достаточно было применения кардиотонической терапии допамином (3–6 (3,9 ± 1,6) мкг/кг/мин; n = 4) или добутамином

(4 мкг/кг/мин; n = 1), продолжительность которой перед ТС составила 4–30 (7,1 ± 10,1) суток.

У 15 (39,5%) реципиентов применили краткосрочную предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения (МПК) методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной оксигенации (ВА ЭКМО), у 4 (10,5%) – длительную МПК методом имплантируемого обхода левого же-

лудочка. Продолжительность применения ВА ЭКМО перед ТС составила 1–6 (2,1 ± 0,8) суток.

Данные клинического, лабораторного и инструментального предтрансплантационного обследования реципиентов, включая результаты инвазивного исследования центральной гемодинамики на момент включения в лист ожидания ТС, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Данные предтрансплантационного лабораторного и инструментального обследования реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация с длительностью ишемии донорского сердца более 6 ч (n = 38)

Preoperative characteristics of heart recipients who underwent transplantation with donor heart ischemia time of more than 6 hours (n = 38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее)
Неинвазивное и инвазивное (катетеризация правых отделов сердца) исследование гемодинамики на момент включения в лист ожидания	
ЧСС, ед./мин	54–120 (79,3 ± 17,1)
АД систолическое, мм рт. ст.	86–144 (106,0 ± 14,1)
АД диастолическое, мм рт. ст.	48–92 (69,6 ± 11,8)
АД среднее, мм рт. ст.	60–101 (78,2 ± 11,7)
ДПП, мм рт. ст.	4–19 (8,8 ± 4,5)
ДЛА систолическое, мм рт. ст.	29–51 (36,9 ± 12,1)
ДЛА диастолическое, мм рт. ст.	10–35 (20,4 ± 7,5)
ДЛА среднее, мм рт. ст.	15–44 (25,1 ± 8,1)
ЗДЛА, мм рт. ст.	11–32 (18,9 ± 6,6)
СВ, л/мин	2,2–5,1 (3,5 ± 0,9)
СИ, л/мин/м ²	1,82 ± 0,41 (1,2–2,3)
ТПГ, мм рт. ст.	2–12 (7,0 ± 2,8)
ЛСС, ед. Вуда	0,6–5,9 (2,3 ± 1,2)
Лабораторное обследование в пределах 24 ч до трансплантации сердца	
Гемоглобин, г/дл	11,0–16,7 (13,3 ± 2,5)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,7–13,6 (7,8 ± 2,7)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	74–396 (173,2 ± 70,5)
Мочевина, ммоль/л	6,0–16,7 (8,1 ± 3,3)
Креатинин, мкмоль/л	48–152 (100,7 ± 31,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	11–95 (33,1 ± 23,3)
АЛТ, Ед./л	22–175 (30,7 ± 31,8)
АСТ, Ед./л	16–146 (35,7 ± 32,9)
Общий белок, г/л	59–87 (72,2 ± 6,5)
Глюкоза, ммоль/л	4,4–8,6 (5,9 ± 1,2)
ПИ, %	48–97 (83,3 ± 10,2)
МНО	1,1–2,4 (1,38 ± 0,40)
К ⁺ , ммоль/л	3,2–4,9 (3,6 ± 0,4)
Na ⁺ , ммоль/л	126–140 (134,5 ± 3,5)
pH	7,30–7,49 (7,40 ± 0,08)
BEa, ммоль/л	(–) 3,5–3,6 (0,59 ± 3,0)
Лактат, ммоль/л	0,6–1,7 (1,1 ± 0,4)
Трансторакальное эхокардиографическое исследование в пределах одной недели до трансплантации сердца	
Восходящая аорта, см	1,8–3,5 (3,1 ± 0,6)
Левое предсердие, см	4,2–6,6 (5,1 ± 0,7)
Правый желудочек, см	1,8–4,4 (3,2 ± 0,7)
КДРЛЖ, см	4,5–7,5 (6,3 ± 1,2)
КСРЛЖ, см	2,9–6,8 (5,1 ± 1,5)
КДОЛЖ, мл	88–360 (231,1 ± 82,4)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее)
КСОЛЖ, мл	48–221 (177,9 ± 77,1)
УО, мл	18–71 (54,4 ± 23,1)
ФИЛЖ	10–33 (26,2 ± 14,1)
ЗС, см	0,95 ± 0,17
МЖП, см	0,96 ± 0,17
Митральная регургитация, степень	1,5–3,0 (1,9 ± 0,8)
Трикуспидальная регургитация, степень	1,0–3,0 (2,1 ± 0,6)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ДПП – давление правого предсердия; ДЛА – давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ТПП – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПИ – протромбиновый индекс; МНО – международное номенклатурное отношение; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; УО – ударный объем; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ЗС – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.

Note. ЧСС – heart rate; АД – blood pressure; ДПП – right atrial pressure; ДЛА – pulmonary artery pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; СВ – cardiac output; СИ – cardiac index; ТПП – transpulmonary pressure gradient; ЛСС – pulmonary vascular resistance; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; ПИ – prothrombin index; МНО – international normalized ratio; ВЕа – base excess arterial; КДРЛЖ – left ventricular end-diastolic diameter; КСРЛЖ – left ventricular end-systolic diameter; КСОЛЖ – left ventricular end-systolic volume; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; УО – stroke volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; ЗС – left ventricular posterior; МЖП – interventricular septum.

Данные клинического, инструментального и лабораторного обследования донора сердца

Забор сердца от донора с констатированной смертью головного мозга (n = 38) вследствие его нетравматического (n = 30; 78,9%) или травматического (n = 8; 21,1%) поражения осуществляли на донорских базах, расположенных в следующих населенных пунктах: г. Воронеж (n = 10; 26,3%), г. Тула (n = 5; 13,2%), г. Архангельск (n = 4; 10,5%), г. Рязань (n = 4; 10,5%), г. Волгоград (n = 3; 7,9%), г. Самара (n = 3; 7,9%), г. Тюмень (n = 3; 7,9%), г. Ростов-на-Дону (n = 2; 5,3%), г. Иваново (n = 1; 2,6%), г. Казань (n = 1; 2,6%), г. Челябинск (n = 1; 2,6%), г. Уфа (n = 1; 2,6%). В 28 (73,7%) наблюдениях междугородняя транспортировка донорского сердца осуществлялась авиатранспортом, в 10 (26,3%) – автомобильным транспортом.

Возраст донора сердца (29 (76,3%) мужчин и 9 (23,7%) женщин) составил 22–60 (41,6 ± 9,7) лет, включая 4 (10,5%) доноров в возрасте 55 лет и старше, вес – 60–110 (78,4 ± 12,1) кг, продолжительность ИВЛ – 1–9 (2,2 ± 1,6) суток. Ни у одного из доноров не было эпизодов перенесенной сердечно-легочной реанимации. Основные параметры клинического, лабораторного и инструментального обследования донора сердца представлены в табл. 2.

Фармакохолодовую консервацию донорского сердца осуществляли раствором гистидин-триптофан-кетоглутарата (Custodiol®) методом неселек-

тивной антероградной кардиopleгии в объеме 3–4 л в зависимости от антропометрических параметров донора. Повторное введение охлажденного консервирующего раствора в объеме 1 л производили непосредственно перед началом пришивания донорского сердца через кардиоплегическую канюлю, установленную в восходящем отделе аорты перед первым введением консервирующего раствора.

Критериями расширенного донорства сердца считали: 1) возраст донора старше 50 лет; 2) гипертрофию миокарда левого желудочка ≥1,4 см; 3) фракцию изгнания левого желудочка <50%; 4) высокую симпатомиметическую вазопрессорную/кардиотоническую поддержку: норадrenalин >600 нг/кг/мин или допамин >10 мкг/кг/мин; 5) перенесенную сердечно-легочную реанимацию продолжительностью более 5 мин; 6) трансмиссивный (прижизненно развившийся) атеросклероз коронарных артерий; 7) потенциально корригируемую патологию клапанного аппарата сердца; 8) гипернатриемию >160 ммоль/л; 9) отравление метанолом [9].

Для объективной оценки степени маргинальности донора сердца и риска развития первичной дисфункции сердечного трансплантата использовали следующие прогностические шкалы: Eurotransplant Donor Heart Scale [10], Donor Risk Index Model [11], RADIAL score [12]. Донора сердца квалифицировали как имеющего расширенные критерии при наличии более 17 баллов по шкале Eurotransplant Donor Heart Scale и 9 баллов и более по шкале Donor Risk Index Model. Частоту развития первичной дисфункции

сердечного трансплантата в соответствии со шкалой RADIAL score прогнозировали в зависимости от величины суммарного оценочного балла: 0 баллов – 2,1%, 1 балл – 4,1%, 2 балла – 8,1%, 3 балла – 15,2%, 4 балла – 27,4%, 5 баллов и более – 44,2% [12].

Количественную оценку величины инотропной/вазопрессорной терапии производили с помощью Wernowsky Inotropic Score (WIS) = допамин (мкг/кг/мин) + добутамин (мкг/кг/мин) + 100 × адреналин (мкг/кг/мин) и Vasoactive Inotropic Score (VIS) = WIS + 10 × милринон (мкг/кг/мин) + вазопрессин (Ед./кг/мин) + норадреналин (мкг/кг/мин) [13, 14].

Раннюю дисфункцию сердечного трансплантата классифицировали как первичную или как раннюю вторичную дисфункцию. Диагноз и выраженность первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г. [15]. Раннюю вторичную дисфункцию сердечного трансплантата определяли как нарушение насосной функции пересаженного сердца, развившееся в раннем посттрансплантационном периоде и обусловленное иммунологическими причинами, высокой легочной гипертензией или погрешностями в хирургической технике ТС [16].

Таблица 2

Данные лабораторного и инструментального обследования донора сердца при трансплантации сердца с длительностью ишемии сердечного трансплантата более 6 ч (n = 38)

Donor characteristics with ischemic time >6 hours (n = 38)

Параметр	Значение (минимальное, максимальное, среднее)
Симпатомиметическая кардиотоническая/вазопрессорная поддержка	
Без симпатомиметической поддержки, n (%)	7 (18,4)
Только норадреналин, n (%)	24 (63,2)
Норадреналин и допамин, n (%)	7 (18,4)
Допамин (max), мкг/кг/мин (n = 7)	3–18 (10,1 ± 6,9)
Допамин (перед изъятием), мкг/кг/мин (n = 4)	2–15 (4,1 ± 2,8)
Норадреналин (max), нг/кг/мин (n = 24)	50–1000 (430,0 ± 185,3)
Норадреналин (перед изъятием), мкг/кг/мин (n = 24)	100–800 (288,2 ± 146,5)
Лабораторное обследование	
Гемоглобин, г/дл	11,0–16,7 (13,3 ± 2,5)
Общий белок, г/л	59–87 (72,2 ± 6,5)
Глюкоза, ммоль/л	4,4–8,6 (5,9 ± 1,2)
K ⁺ , ммоль/л	2,7–5,9 (3,8 ± 0,6)
Na ⁺ , ммоль/л	126–140 (134,5 ± 3,5)
pH	7,29–7,56 (7,41 ± 0,25)
BEa, ммоль/л	(–) 3,3–2,5 (0,9 ± 1,3)
Лактат крови, ммоль/л	0,8–6,9 (1,8 ± 0,7)
Трансторакальное эхокардиографическое исследование	
Восходящая аорта, см	2,4–4,7 (3,2 ± 0,7)
Левое предсердие, см	2,4–5,7 (3,7 ± 0,8)
Правый желудочек, см	2,1–3,5 (2,6 ± 0,5)
КДОЛЖ, мл	56–130 (105,5 ± 27,2)
КСОЛЖ, мл	20–58 (39,9 ± 13,5)
УО, мл	35–105 (63,9 ± 21,7)
ФИЛЖ	50–70 (61,9 ± 6,4)
ЗС, см	0,9–1,4 (1,2 ± 0,2)
МЖП, см	0,9–1,5 (1,2 ± 0,2)
МЖП ≥ 1,4 см, n (%)	6 (15,8)
Митральная регургитация, степень	0,0–1,5 (1,1 ± 0,3)
Трикуспидальная регургитация, степень	1,0–1,5 (1,2 ± 0,2)
СДЛА (расчетное), мм рт. ст.	19–42 (26,7 ± 0,7)

Примечание. КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; УО – ударный объем; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; ЗС – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; СДЛА – систолическое давление легочной артерии.

Note. BEa – base excess arterial; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; КСОЛЖ – left ventricular end-systolic volume; УО – stroke volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; ЗС – left ventricular posterior; МЖП – interventricular septum; СДЛА – systolic pulmonary artery pressure.

Диагноз и выраженность трансмиссивного (прижизненно развившегося у донора сердца) атеросклероза коронарных артерий устанавливали в соответствии с результатами 1-го посттрансплантационного коронароангиографического исследования, выполненного не позднее 1-го месяца после ТС. Диагноз и выраженность острого клеточного и антителообусловленного отторжения устанавливали в соответствии с критериями ISHLT [17, 18].

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm \sigma$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$. Для сравнения частот бинарного исхода использовали кси-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки выживаемости применили метод Каплана–Мейера, сравнение выживаемости производили с помощью логрангового (log-rank) критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность ишемии сердечного трансплантата ($n = 38$) составила от 362 (6 ч 2 мин) до 571 (9 ч 31 мин) или 407 ± 52 (медиана 400) мин, в том числе: 361–420 мин (7 ч) – 27 (71,1%); 421–480 мин (8 ч) – 7 (18,4%); 481–540 мин (9 ч) – 3 (7,9%); более 540 мин (или 9 ч) – 1 (2,6%).

Количество факторов расширенного донорства сердца составило $2,2 \pm 1,2$. Степень маргинальности донора сердца в соответствии с балльной оценкой по шкале Eurotransplant Donor Heart Score составила $19,2 \pm 8,2$ балла, по шкале Donor Risk Index Model – $6,7 \pm 2,1$ балла, по шкале RADIAL – $2,9 \pm 1,0$ балла. Прогнозируемая частота развития первичной дисфункции сердечного трансплантата (predicted primary graft failure), рассчитанная по шкале RADIAL, составила $16,4 \pm 10,6\%$.

У 31 (81,6%) из 38 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 7 (18,2%) – по биатриальной методике. Продолжительность анестезиологического пособия составила $6,6 \pm 0,9$ ч, оперативного вмешательства – $4,9 \pm 0,5$ ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63–164 (148 ± 25) мин, продолжительность пришивания сердечного трансплантата – 43 ± 8 мин, интервал «снятие зажима с аорты – окончание ИК» – 48 ± 20 мин.

У 33 (86,8%) из 38 реципиентов ранний посттрансплантационный период характеризовался удовлетворительной начальной функцией сердечного трансплантата. Наибольшая за время наблюдения дозировка адреналина у этой когорты реципиентов

составила $58,7 \pm 21,3$ нг/кг/мин, допамина – $8,1 \pm 2,5$ мкг/кг/мин, добутамина – $7,0 \pm 2,3$ мкг/кг/мин, дозировка допамина или добутамина на момент перевода из ОРИТ – $3,9 \pm 0,3$, наибольшее значение VIS – $16,2 \pm 3,9$, наименьшее и наибольшее значение СИ – соответственно $2,6 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,3$ л/мин/м², наибольшее значение ДПП/ЦВД – $13,9 \pm 2,1$ мм рт. ст., ДЛАСр. – $25,4 \pm 6,3$ мм рт. ст., ЗДЛА – $16,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., наименьшее и наибольшее значение ФИЛЖ – соответственно $52,3 \pm 6,7$ и $62,0 \pm 4,6\%$. Левосимендан, как дополнительный к симпатомиметическим кардиотоникам компонент кардиотонической терапии, применили в 100% наблюдений. У 16 (42,1%) реципиентов использовали двукратное последовательное введение препарата. Продолжительность применения адреналина в послеоперационном периоде составила $62,5 \pm 18,7$ ч, интервал достижения дозировки менее 5 мкг/кг/мин при монотерапии допамином или добутамином – $4,9 \pm 0,8$ суток, длительность послеоперационной ИВЛ – $12,5 \pm 6,7$ ч, продолжительность лечения в условиях ОРИТ – $5,7 \pm 4,4$ суток, продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде – $9,2 \pm 5,2$ суток.

У 10 (26,3%) зарегистрирован синусовый ритм с момента восстановления начальной функции сердечного трансплантата. В связи с брадиаритмическим вариантом нарушения сердечного ритма пересаженного сердца 28 (73,7%) реципиентов нуждались во временной электрокардиостимуляции в режиме VOO ($n = 6$), AOO ($n = 13$) или VOO с переходом на режим AOO ($n = 9$) с генерируемой ЧСС от 100 до 120 в мин.

У 5 (13,1%) реципиентов развилась тяжелая первичная дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая посттрансплантационного применения ВА ЭКМО ($n = 4$; 10,5%) или пролонгирования предтрансплантационной ВА ЭКМО в течение 8 суток после ТС ($n = 1$; 2,6%) (степень выраженности severe по классификации Primary Graft Dysfunction ISHLT, 2010 г.). У 4 (80,0%) из 5 реципиентов диагностировали бивентрикулярный вариант первичной дисфункции сердечного трансплантата, у 1 (20,0%) – преимущественно правожелудочковый вариант в отсутствие предтрансплантационной легочной гипертензии. Стойкое разрешение тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата у 4 (80%) из 5 позволило прекратить применение ВА ЭКМО на 4–8-е ($6,1 \pm 1,6$) сутки от начала МПК.

По данным первого коронароангиографического исследования, трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий, потребовавший чрескожного коронарного вмешательства, был выявлен у 3 (7,9%) из 38 реципиентов и включал гемодинамически значимое (более 50%) сужение 1 ($n = 2$) и 3 ($n = 1$) коронарных артерий.

По результатам 1-й эндомикардиальной биопсии ни в одном из наблюдений не было диагностировано острое клеточное отторжение 2R степени и выше и/или антитело-обусловленное отторжение rAMR 2-й степени и выше.

Госпитальная летальность составила 7,9% (n = 3). Во всех наблюдениях причиной летального исхода явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, развившаяся на фоне тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата (n = 1) и гнойно-септических осложнений (бактериальная пневмония, n = 1, и панкреонекроз, n = 1). Госпитальная летальность в когорте реципиентов с тяжелой первичной дисфункцией составила 20% (1 из 5).

35 (92,1%) из 38 реципиентов были выписаны из стационара. Продолжительность ОРИТ-лечения выживших реципиентов составила $5,8 \pm 1,4$ суток. Период наблюдения на момент окончания сбора данных (31.12.2021 г.) составил 1053 ± 174 дня. Три реципиента умерли в постгоспитальном периоде на 734, 944 и 2146-й день после ТС. Причиной летального исхода являлись: рак легкого (n = 1); сепсис и синдром полиорганной недостаточности на фоне пневмонии, развившейся во внегоспитальных условиях (n = 1); внезапная смерть (n = 1). 32 (84,2%) из 38 реципиентов оставались живы на момент окончания исследования. Средняя продолжительность жизни реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата составила $70,7 \pm 5,6$ месяца на момент окончания исследования (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительная консервация донорского сердца может быть обусловлена как продолжительностью его транспортировки от донорской базы до трансплантационного центра, так и задержкой пришивания донорского сердца в связи с длительностью выделения (кардиолиз) собственного сердца реципиента при повторном характере оперативного вмешательства (например, эксплантация вместе с удалением имплантируемой системы вспомогательного кровообращения) или другими причинами, приводящими к удлинению временного интервала между изъятием и началом пришивания донорского сердца [19].

Предполагаемая длительная ишемия донорского сердца является одним из «традиционных» критериев расширенного донорства сердца [20]. В сложившихся условиях дефицита донорских органов на протяжении последних трех десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями, включая длительную ишемию трансплантата, остается реальным путем повышения доступности ТС, в том числе и у пациентов, нуждающихся в ее неотложном выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость, не зависящую от характеристик донора [21].

Пределы допустимой продолжительности ишемии донорского сердца до сих пор не определены и являются предметом научных исследований. Пороговым значением продолжительности фармакохолодовой консервации донорского сердца счита-

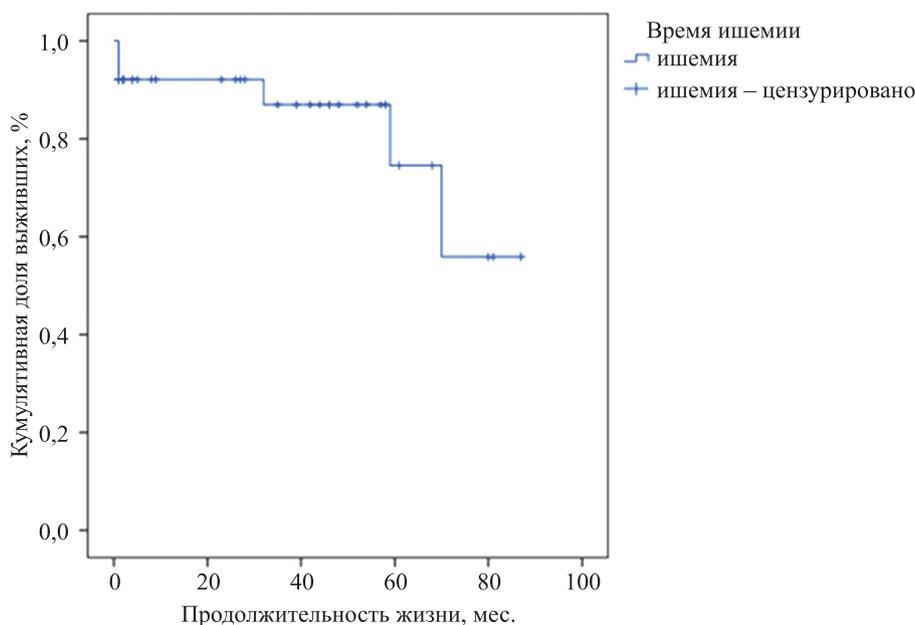


Рис. Продолжительность жизни (кривая выживаемости Каплана–Мейера) реципиентов с длительностью ишемии сердечного трансплантата >6 ч

Fig. Kaplan–Meier estimates of survival in heart recipients with graft ischemic time >6 hours

ют 4 ч [22, 23]. В соответствии с рекомендациями Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT) при определенных клинических ситуациях допускается пересадка с длительностью ишемии донорского сердца более 4 ч, когда другие факторы донора сердца являются идеальными для результативного выполнения ТС (молодой возраст, нормальные показатели систолической функции, отсутствие инотропной поддержки) [22]. Ранее выполненные исследования показали, что время ишемии донорского сердца более 4 ч достоверно повышает риск развития тяжелой первичной дисфункции сердечного трансплантата, требующей применения механической поддержки кровообращения [24]. Отдельные трансплантационные центры считают допустимым выполнение ТС с длительностью ишемии донорского сердца в пределах 4–6 ч [20, 25]. Случаи выполнения ТС с ишемией пересаженного сердца свыше 6 ч единичны и, как правило, представлены трансплантационными центрами с опытом выполнения данных трансплантаций и/или пересадок сердца от доноров с расширенными критериями [5, 26, 27].

Хорошо известно, что фармакоологическая кардиоплегия, являющаяся основным методом консервации донорского сердца, не обеспечивает полного прекращения метаболических процессов в миокарде в условиях его аноксии, приводя к истощению энергетических субстратов, внутриклеточному ацидозу, гиперпродукции активных форм кислорода и отеку кардиомиоцитов [28]. Последующая реперфузия (реоксигенация) усиливает функционально-морфологическое повреждение миокарда сердечного трансплантата. Ведущими патогенетическими механизмами ишемически-реперфузионного повреждения пересаженного сердца являются гиперпродукция реактивных форм кислорода и перегрузка кардиомиоцитов кальцием, которая ведет к неконтролируемой активации кальцийзависимых систем транспорта ионов, истощению энергетических запасов, нарушению метаболизма кардиомиоцитов и их последующему необратимому повреждению [29]. Важная роль в цепочке патофизиологических нарушений, вызванных ишемически-реперфузионным повреждением, отводится нарушению функционирования митохондриальных кальцийзависимых пор, или пор, изменяющих проницаемость мембраны митохондрий (mitochondrial permeability transition pore) [30, 31]. По мере своего увеличения усиливается потенциально негативное влияние длительности ишемии на функциональные и морфологические нарушения сердечного трансплантата, вызванные ишемически-реперфузионным повреждением, а также на непосредственные и отдаленные результаты ТС [32].

Длительная консервация повышает риск возникновения тяжелой первичной дисфункции пересаженного сердца, ведущей причиной которой является

сочетание необратимого и обратимого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда сердечного трансплантата [33]. Первичная дисфункция сердечного трансплантата остается наиболее частой причиной летальных исходов в ранние сроки после ТС [34]. Риск развития тяжелой первичной дисфункции возрастает при сочетании длительной ишемии с другими факторами расширенного донорства сердца (например, возраст донора) [35]. Сердца от молодых доноров (возраст <34 лет) более толерантны к длительной ишемии по сравнению с сердцами от старших по возрасту доноров (>34 лет), что предопределяет лучшую раннюю и отдаленную выживаемость после ТС [36]. Выявлена взаимосвязь между продолжительностью ишемии и риском острого отторжения сердечного трансплантата, а также ускоренного развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и хронической дисфункции в отдаленные сроки после ТС [37].

По данным многоцентрового, международного регистра ISHLT (2017 г.), в период 01.2009–06.2015 гг. было выполнено 18 772 ТС, из которых 1,8% (n = 337) – с продолжительностью ишемии сердечного трансплантата >6 ч [32]. В представленном нами исследовании в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. доля трансплантаций с ишемией донорского сердца более 6 ч составила 2,5%. Практически половина пациентов (47,4%) нуждались в неотложном выполнении ТС, включая 39,5% (n = 15) с краткосрочной предтрансплантационной МПК и 5,3% (n = 2) с жизнеугрожающими осложнениями длительной МПК (имплантируемые системы левожелудочкового обхода).

Выраженная ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения МПК, развилась в 13,1% наблюдений и соответствовала прогнозируемой частоте ее возникновения по шкале RADIAL ($16,4 \pm 4,6\%$). По данным метаанализа, проведенного T.A. Buchan et al. (2021 г.), частота развития первичной дисфункции пересаженного сердца составляет 20,5%, в том числе тяжелой степени по классификации ISHLT (2010 г.), требующей применения МПК – 7,7% [34]. Увеличение продолжительности ишемии донорского сердца свыше 240 минут повышает в 3 раза риск развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [38]. Начиная с порогового значения 240 мин, дальнейшее увеличение продолжительности ишемии приводит к линейному возрастанию частоты развития первичной дисфункции пересаженного сердца [34]. В более раннем исследовании S.F. Marasco et al. (2007 г.) увеличение времени ишемии с 240 до 360 мин и более увеличило частоту возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата в 2,9 раза (с 17 до 50%), частоту применения посттрансплантационной МПК – в 4,4 раза (с 7 до 31%) и увеличило медиану продол-

жительности лечения в условиях ОРИТ в 3,3 раза (с 3 до 10 дней) [39]. Таким образом, по данным S.F. Marasco et al. (2007 г.), у каждого второго реципиента развивается первичная дисфункция при увеличении времени ишемии пересаженного сердца свыше 6 ч, а каждый третий реципиент нуждается в МПК при данных сроках ишемии сердечного трансплантата [39]. Т.А. Buchan et al. (2021 г.) установили, что увеличение длительности ишемии донорского сердца на 1 ч увеличивает частоту возникновения первичной дисфункции на 1%, в то время как повышение возраста донора сердца на 10 лет – на 65% [34]. Предтрансплантационное применение ВА ЭКМО сопряжено с 10-кратным увеличением частоты развития первичной дисфункции сердечного трансплантата [40].

Показатели госпитальной летальности у реципиентов с первичной дисфункцией варьируют в большом диапазоне (от 19 до 37%) и в большинстве исследований зависят от выраженности ее гемодинамических проявлений [41]. В нашем исследовании госпитальная летальность реципиентов с первичной дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей МПК, составила 20% (1 из 5), или 33,3% от всех случаев (1 из 3) госпитальной летальности при трансплантации с длительностью ишемии донорского сердца >6 ч.

Госпитальная выживаемость реципиентов с экстремально (>6 ч) длительной ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%, что сопоставимо со значениями данного показателя (93%) при ТС в пределах рекомендованной продолжительности (<240 мин) ишемии пересаженного сердца [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. 2,53% трансплантаций сердца было выполнено с длительностью ишемии более 6 ч, что во всех наблюдениях было обусловлено территориальной удаленностью донорской базы от трансплантационного центра.
2. При трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата частота развития тяжелой ранней дисфункции пересаженного сердца, потребовавшей применения механической поддержки кровообращения (вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация), составила 13,1%.
3. Госпитальная выживаемость реципиентов при трансплантации с чрезмерно длительной (более 6 ч) ишемией сердечного трансплантата составила 92,1%.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Попцов ВН. Новая практика организации лечения критической сердечной недостаточности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 74–76. Gautier SV, Poptsov VN. Novaya praktika organizatsii lecheniya kriticheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 17 (2): 74–76.
2. Patel J, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: the alternative list and expansion of the donor pool. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19 (2): 162–165.
3. Prieto D, Correia P, Baptista M, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47 (4): 672–678.
4. Tong CLW, Khush KK. New approaches to donor selection and preparation in heart transplantation. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2021; 23: 28.
5. Альсов СА, Фомичев АВ, Доронин ДВ и др. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 110–113. Al'sov SA, Fomichev AV, Doronin DV i dr. Klinicheskiy sluchay transplantatsii serdtsa s predel'no dlitel'noy kholodovoy ishemiey donorskogo organa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2018; 20 (1): 110–113.
6. Kur F, Beiras-Fernandez A, Meiser B et al. Clinical heart transplantation (>5 hours): experiences with University of Wisconsin Solution. *Transplant Proceed*. 2009; 41: 2247–2249.
7. Reitch HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T et al. Effect of older donor age and cold ischemic time on long-term outcomes in heart transplantation. *Texas Heart Institute J*. 2018; 45: 17–22.
8. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133: 554–559.
9. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United State. *Am J Transplant*. 2017; 17: 2559–2566.
10. Smith JM, de Pauw M, de Vries E et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 387–397.
11. Weiss ES, Allen JG, Kilic A et al. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 266–273.
12. Segovia J, Cosio MD, Barcelo JM et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 644–651.
13. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995; 92: 2226–2235.

14. Santil Y, Aggarwal S. Vasoactive-inotropic score after pediatric heart transplant: a marker of adverse outcomes. *Pediatr Transplant.* 2013; 17: 567–572.
15. The ISHLT guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–956.
16. Jahania MS, Mullett TW, Sanchez JA et al. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg.* 2000; 15: 122–128.
17. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1710–1720.
18. Berry GJ, Burke MM, Andersen C et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (12): 1147–1162.
19. Khoshbin E, Schueler S. Pre-transplant ventricular assist device explant. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018; 7 (1): 160–168.
20. Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28: 143–148.
21. Wittwer T, Wahler T. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transplant Int.* 2008; 21 (2): 113–125.
22. Conzanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung.* 2010; 29: 914–956.
23. Erasmus M, Neyrink A, Sabatino M, Potena L. Heart allograft preservation. *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32: 292–300.
24. Marasco SF, Esmore DS, Negri J et al. Early institution of mechanical circulatory support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2037–2042.
25. Fernandez J, Aranda J, Mabbot S et al. Overseas procurement of donor hearts: ischemic time effect on postoperative outcomes. *Transplant Proceed.* 2001; 33: 3803–3804.
26. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant.* 2020; 34: e13840.
27. Yeen W, Polgar A, Guglin M et al. Heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant Proceed.* 2013; 45: 2399–2405.
28. Schipper DA, Marsh KM, Ferng AS et al. The critical role of bioenergetics in donor cardiac allograft predervation. *J Cardiovasc Transl Res.* 2016; 9 (3): 176–183.
29. Цибульников СЮ, Прокудина ЕС, Сингх Н и др. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: роль Ca^{2+} -каналов L-типа и Na^+/H^+ -обменника. Анализ экспериментальных и клинических данных. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019; 105 (7): 801–811. Tsibul'nikov SYu, Prokudina ES, Singkh N et al. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya serdtsa: rol' Ca^{2+} -kanalov L-tipa i Na^+/H^+ -obmennika. Analiz eksperimental'nykh i klinicheskikh dannykh. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2019; 105 (7): 801–811.
30. Пожилова ЕВ, Левченкова ОС, Новиков ВЕ. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014; 12 (3): 13–19. Pozhilova EV, Levchenkova OS, Novikov VE. Regulyatornaya rol' mitokhondrial'noy pory i vozmozhnosti ee farmakologicheskoy modulyatsii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2014; 12 (3): 13–19.
31. Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: a current perspective and role in ischemia/reperfusion injury. *J mol Cell Cardiol.* 2015; 78: 129–141.
32. Lund LH, Khush K, Cherikh WS et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1047–1059.
33. Singh SSA, Dalzell JR, Berry C et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: a thorn amongst the roses. *Heart Failure Reviews.* 2019; 24: 805–820.
34. Buchan TA, Moayedi Y, Truby LK et al. Incidence and impact of primary graft in adult heart transplant recipients: a systemic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40: 642–651.
35. Rustad LA, Nytroen K, Anderassen A et al. Heart transplant systolic and diastolic function is impaired by prolonged pretransplant graft ischemic time and high donor age: an echocardiographic study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44: e97–e104.
36. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133: 554–559.
37. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant.* 2020; 34: e13840.
38. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (11): 1217–1225.
39. Marasco SF, Esmore DS, Richardson M et al. Prolonged cardiac allograft ischemic time – no impact on long-term survival but at what cost? *Clin Transplant.* 2007; 21: 321–329.
40. Sing SSA, Banner NC, Rushton S et al. ISHLT primary graft dysfunction incidence, risk factors, and outcome: a UK national study. *Transplant.* 2019; 103: 336–343.
41. Isaac D. Primary cardiac allograft failure – defining, predicting, preventing. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 1168–1169.

Статья поступила в редакцию 10.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 10.05.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-74-79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТУ С САРКОМОЙ СЕРДЦА

А.Ю. Гончарова, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Н.П. Можейко, А.Р. Закирьянов, Н.Н. Сайфуллина, К.С. Кирьяков, С.В. Готье

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

Первичная саркома сердца – быстро прогрессирующая агрессивная опухоль сердца, встречающаяся весьма редко в общей популяции. Консервативное лечение данной опухоли не имеет высокой эффективности. Единственным эффективным методом лечения является радикальное хирургическое удаление злокачественного новообразования, однако при невозможности выполнения удаления саркомы единственным возможным методом лечения является трансплантация сердца. Медиана выживаемости реципиентов сердца с предоперационным диагнозом «саркома сердца» после выполнения трансплантации сердца составляет 8,5 месяца. Во всем мире такие операции выполняются в небольшом количестве. В статье представлен первый опыт трансплантации сердца пациенту с первичной саркомой сердца на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: трансплантация сердца, первичная саркома сердца, иммуносупрессивная терапия.

HEART TRANSPLANTATION FOR PRIMARY CARDIAC SARCOMA

A.Yu. Goncharova, N.N. Koloskova, V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, N.P. Mojeiko, A.R. Zakiryaynov, N.N. Sayfullina, K.S. Kiryakov, S.V. Gautier

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

Primary cardiac sarcoma is a rapidly progressive, aggressive cardiac tumor that is very rare in the general population. Conservative treatment for this tumor is not very effective. The only effective treatment is radical surgical removal of the malignancy. However, if sarcoma removal cannot be performed, heart transplantation (HT) becomes the only treatment option. The median survival of heart recipients with preoperative cardiac sarcoma is 8.5 months. Globally, such operations are performed in a small number of cases. This paper presents the first experience of HT for a patient with primary cardiac sarcoma in the Russian Federation.

Keywords: heart transplantation, primary cardiac sarcoma, immunosuppressive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли сердца встречаются в общей популяции достаточно редко, с частотой 0,001–0,02% [1, 2]. По данным литературы, заболевание имеет неблагоприятный прогноз, единственным эффективным методом лечения остается радикальное хирургическое удаление опухоли, если это представляется возможным [3]. При невозможности полного удаления саркомы сердца трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения [4]. В настоящее время в литературе имеются данные о небольшом количестве наблюдений пациентов с

саркомой сердца с отсутствием регионарных и отдаленных метастазов, которым была выполнена трансплантация сердца. Роль выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца достаточно противоречива. Так, P. Coelho et al. приводят данные клинического наблюдения пациента с саркомой сердца, которому была выполнена трансплантация сердца. Авторы обращают внимание на то, что выживаемость пациентов с саркомой сердца без хирургического лечения составляет 9–11 месяцев. Время наблюдения реципиента трансплантированного сердца в данном наблюдении составило 7 лет. Авторы пока-

Для корреспонденции: Гончарова Анна Юрьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 110-84-95. E-mail: anuta.gon4arova2012@yandex.ru

Corresponding author: Anna Goncharova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 110-84-95. E-mail: anuta.gon4arova2012@yandex.ru

зали, что трансплантация сердца может быть успешным методом лечения пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов при невозможности ее радикального иссечения [6]. Напротив, J.M. Jimenez Mazuecos et al. в своем исследовании, включающем 8 пациентов с саркомой сердца, отрицают существование каких-либо преимуществ выполнения трансплантации сердца у данной категории пациентов. Авторы не нашли достоверных различий в выживаемости в группах пациентов с саркомой сердца, которым не выполнялась трансплантация сердца, и пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца (11 и 12 месяцев соответственно) [7]. В Российской Федерации случаев выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца до настоящего момента зарегистрировано не было, в связи с чем данное клиническое наблюдение является актуальным.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исходные данные реципиента

Пациент У., 17 лет, рос и развивался соответственно возрасту. В сентябре 2019 года при проведении рентгенографии органов грудной клетки впервые было выявлено образование в области верхушки сердца. Ребенок был консультирован фтизиатром, данных за туберкулез получено не было. При прохождении медицинской комиссии в сентябре 2020 года по данным ЭКГ выявлены изменения реполяризации в виде отрицательного Т в отведениях III, aVF, V3–V6, дальнейшее дообследование не выполнялось, лекарственные препараты не назначались. В октябре 2020 года перенес новую коронавирусную инфекцию. В декабре 2020 года был осмотрен кардиологом, учитывая описанные выше изменения на ЭКГ, выставлен диагноз «острый миокардит». Пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, сократительная способность сохранена, гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ) не выявлено, в области верхушки лоцируется объемное эхопозитивное образование размерами 76 × 48 × 39 мм. В качестве дообследования была выполнена МРТ сердца, по данным которой на уровне купола диафрагмы слева выявлено исходящее из миокарда ЛЖ новообразование неоднородной структуры, с четкими и ровными контурами, без перифокальной инфильтрации размерами 89 × 65 × 65 мм, каудально смещающее на 1,7 см и сдавливающее диафрагму, регионарные лимфоузлы не увеличены (рис. 1).

В январе 2021 года проходил плановое обследование в условиях стационара. По данным ЭхоКГ: объемное образование серповидной формы окружало нижне- и заднебоковую поверхность ЛЖ и заднюю стенку правого желудочка (ПЖ), неоднородное, с



Рис. 1. Новообразование сердца на МРТ сердца у пациента У., 17 лет

Fig. 1. Cardiac tumor detected on a heart MRI in patient U., 17 years old

участками разрежения. В сравнении с исследованием в декабре 2020 года размеры опухоли незначительно увеличились и составляли 95 × 65 × 67 мм без явной васкуляризации.

В марте 2021 года госпитализирован в Центр лечения женщин, детей и молодежи с перинатальным центром и центром генетики Шарите (г. Берлин, ФРГ). 18.03.2021 года была выполнена чрескожная биопсия опухоли сердца под КТ-контролем. По данным биопсии: злокачественная веретенчатая опухоль сердца, без четкой линейной дифференциации, объем около 340 мл, инфильтрация миокарда через веретенчатую неоплазию. Проведено исследование на наличие метастазов опухоли в органах и системах, данных за метастазы получено не было.

В качестве консервативной терапии было принято решение о выполнении антинеопластической полихимиотерапии (ПХТ). Схемы и длительность проведения ПХТ представлены в табл. 1.

Учитывая невозможность радикального хирургического лечения, пациент заочно был консультирован в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, рекомендована госпитализация для решения вопроса о трансплантации сердца. В августе 2021 года проходил обследование в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. По результатам клинико-лабораторного обследования было принято решение о постановке в лист ожидания трансплантации сердца. Пациент был включен в лист ожидания трансплантации сердца и выписан в стабильном состоянии.

После выписки по месту жительства была продолжена химиотерапия 2-й линии (блоки VIT). В связи с развившейся лейкопенией ($2,14 \times 10^9/\text{л}$) проводилась стимуляция гранулоцитопоеза (филграстим).

Таблица 1
**Схемы и длительность проведения
 антинеопластической полихимиотерапии
 Antineoplastic polychemotherapy regimens
 and duration**

№ п/п	Схема блока ПХТ	Состав блока ПХТ	Время проведения
1	I2VA (5 курсов)	Винкристин Актиномицин Инфосфамид	31.03.2021–16.06.2021 13.07.2021–14.07.2021
2	VIT	Винкристин Иринотекан Темодал	24.08.2021–16.09.2021 07.10.2021–11.10.2021 29.10.2021–02.11.2021

Трансплантация сердца и ранний послеоперационный период

27.11.2021 года пациенту (исходный вес и рост пациента – 66 кг и 182 см) была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. Донор – женщина 48 лет (рост 170 см, вес 80 кг). Причина смерти головного мозга – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с прорывом в желудочки. Время ишемии трансплантата составило 317 минут, время применения искусственного кровообращения – 171 минута. Трансплантация сердца протекала типично, из особенностей – в связи с выраженным спаечным процессом между новообразованием и левой перикардиальной областью было выполнено удаление опухолевидного новообразования единым блоком с левыми отделами перикарда и сердцем реципиента (рис. 2). Экстубация трахеи была выполнена на первые послеоперационные сутки. После выполнения трансплантации сердца потребовалось проведение временной электрокардиостимуляции и использование инотропной поддержки допамином в дозе 3 мкг/кг/мин с постепенным снижением дозы на фоне разрешающейся миокардиальной недостаточности.

В качестве индукции было выполнено введение базиликсимаба соответственно принятым рекомендациям по ведению пациентов после трансплантации сердца.

Для последующего наблюдения и лечения пациент был переведен в отделение на третьи послеоперационные сутки. По данным эхокардиографии на момент перевода в отделение, глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ ЛЖ 62%). На фоне разрешающейся правожелудочковой недостаточности постепенно снижалась доза инотропной поддержки допамином. В данном случае применялся трехкомпонентный протокол поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включавший в себя комбинацию ингибиторов

кальциневрина (такролимус), антимиетаболиты (микофенолата мофетил), кортикостероиды (метилпреднизолон).

С целью исключения отторжения сердечного трансплантата и наличия трансмиссивного атеросклероза были выполнены коронароангиография и эндомикардиальная биопсия. По данным эндомикардиальной биопсии острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата выявлено не было; по результатам коронароангиографии стенотического поражения коронарных артерий трансплантата не диагностировано.

После выписки из ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ пациенту была начата таргетная терапия рибоциклибом в дозе 600 мг 1 раз в день циклом в 21–28 дней, всего планируется проведение шести циклов.

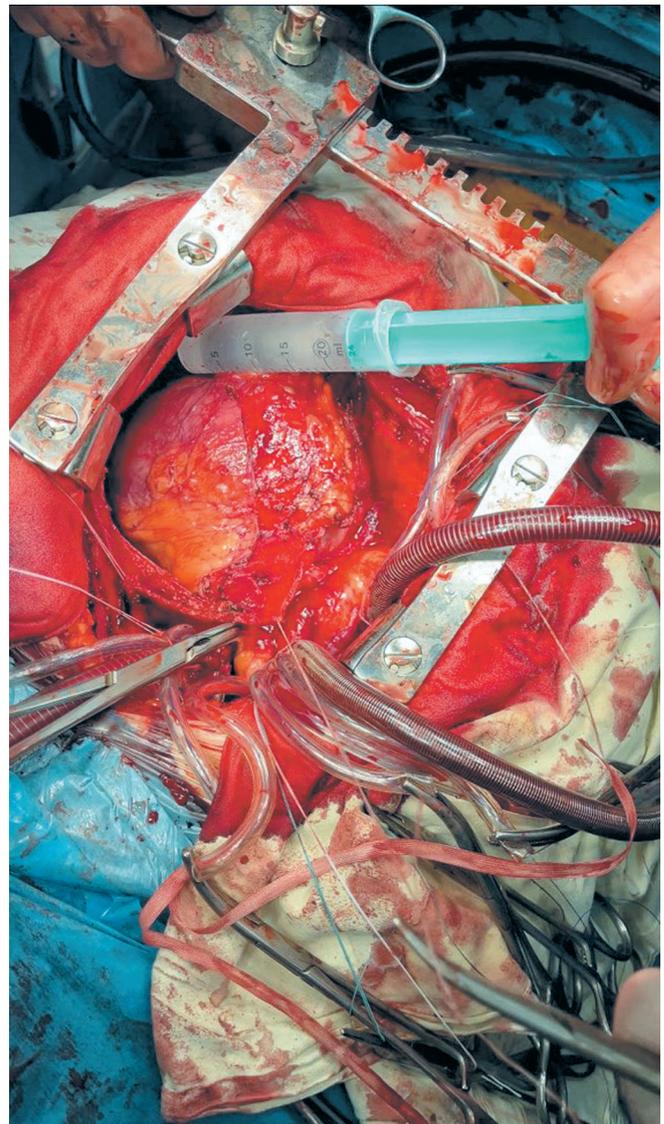


Рис. 2. Ход трансплантации сердца у пациента У., 17 лет
 Fig. 2. Heart transplantation in patient U., 17 years old

Учитывая факт наличия саркомы сердца в анамнезе у пациента, принято решение о конверсии иммуносупрессивной терапии на схему «такролимус–эверолимус–метилпреднизолон» с последующим переходом на двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию «такролимус–эверолимус».

Через три месяца после трансплантации проведена смена протокола иммуносупрессивной терапии на схему «такролимус–эверолимус–метилпреднизолон» под контролем концентрации такролимуса и эверолимуса в крови, достигнуты целевые значения (концентрация такролимуса 5,31 нг/мл, концентрация эверолимуса 3,24 нг/мл). По данным контрольной эндомиокардиальной биопсии от 23.03.2022 года острого отторжения сердечного трансплантата выявлено не было. По результатам ЭхоКГ данных

за дисфункцию сердечного трансплантата получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркома сердца является одной из самых редко выявляемых злокачественных опухолей сердца, протекающей наиболее агрессивно и имеющей неблагоприятный прогноз у пациентов. Трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения у пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов при невозможности выполнения полного удаления новообразования. Выполнение трансплантации сердца, с одной стороны, позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациента, однако использование иммуносупрессивной терапии является фактором риска раннего рецидива опухоли [8], а необходимость проведения химиоте-

Таблица 2

Течение послеоперационного периода и выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями сердца после трансплантации сердца в исследовании А. Gowdamarajan et al.
Postoperative period and survival in patients with malignant heart tumors after heart transplantation.
A. Gowdamarajan et al.

Исследование	Возраст и пол	ПХТ	Смерть	Период наблюдения, мес.
Jamieson et al.	17 лет, Ж	Нет	Да	75
Horn et al.	13 лет, М	Да (до и после ОТТС)	Да (мтс)	15
Aravot et al.	43 года, Ж	Нет	Нет	66
Aufiero et al.	31 год, Ж	Нет	Нет	12
Yuh et al.	57 лет, Ж	Да (после ОТТС)	Да (мтс)	14
Vaay et al.	34 года, М	Да (до и после ОТТС)	Нет	33
Bachet et al.	35 лет, М	Нет	Да (рецидив)	18
Demkow et al.	4 месяца, М	Нет	Нет	8
Mark et al.	2 года, Ж	Нет	Да (отторжение)	8
Crespo et al.	31 год, М	Да (до ОТТС)	Да (мтс)	8
	32 года, М	Да (до и после ОТТС)	Да (мтс)	9
Valente et al.	38 лет, Ж	Нет	Нет	36
	40 лет, Ж	Нет	Нет	28
Siebermann et al.	31 год, Ж	Нет	Да (мтс)	2
Michler	42 года, Ж	Да (до и после ОТТС)	Нет	6
	49 лет, Ж	Да (до ОТТС)	Нет	34
	26 лет, Ж	Нет	Нет	60
	49 лет, Ж	Нет	Нет	38 (мтс)
	39 лет, Ж	Да	Да	3,5
	3,5 месяца, Ж	Нет	Нет	105
Almenar	29 лет, Ж	Да (до ОТТС)	Да	2
Noirclerk	Неизвестно	Да (до ОТТС)	Нет	20
Gowdamarajan et al.	64 года, М	Нет	Да	3
	7,5 года, М	Да	Да	11,5
	28 лет, Ж	Нет	Да	11,5
	9 лет, М	Нет	Да	11,5
	61 год, Ж	Нет	Да	36
	8 лет, М	Да (после ОТТС)	Да	21

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; мтс – метастазы; ПХТ – паллиативная химиотерапия.

Note. М – male; Ж – female; ОТТС – orthotopic heart transplantation; мтс – metastases; ПХТ – palliative chemotherapy.

рапии в послеоперационном периоде [9] оказывает негативное влияние на сердечный трансплантат. Продолжительность жизни пациентов после трансплантации сердца у данной категории пациентов в среднем составляет от 9 до 36 месяцев [10]. Также следует учитывать тот факт, что специальных схем терапии и клинических рекомендаций по лечению пациентов после трансплантации сердца по поводу саркомы сердца на настоящий момент не существует, и ведение таких пациентов является индивидуальным с учетом всех особенностей течения послеоперационного периода [11].

В мировой практике существует небольшое количество наблюдений пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов, которым была выполнена трансплантация сердца. Так, в 2000 году A. Gowdamarajan et al. опубликовали обзор литературы, включавший 28 пациентов в возрасте от 4 месяцев до 64 лет [4]. Результаты проведенных исследований указаны в табл. 2.

В 2016 году H. Li et al. опубликовали свое исследование, включавшее 46 пациентов с саркомой сердца (40 пациентов были включены в исследование на основании литературных источников, 6 пациентов – собственное наблюдение клиники), которым была выполнена трансплантация сердца, а также 7 пациентов с саркомой сердца, получавшие паллиативную терапию [5]. В табл. 3 представлены данные клинических наблюдений (6 реципиентов сердца) H. Li et al.

Годовая, двухлетняя и пятилетняя выживаемость реципиентов трансплантированного сердца (n = 46) составила 61 ± 7; 44 ± 8 и 26 ± 8% соответственно. При сравнении медианы выживаемости 6 реципиентов, представленных в табл. 3, которая составила 15 месяцев (от 5 до 93 месяцев), с выживаемостью остальных 40 реципиентов, которая составила 16 месяцев (от 2 до 112 месяцев), достоверных различий получено не было (p = 0,768). В данном исследовании было показано, что неоадьювантная или адьювантная химиотерапия не давала преимуществ в выживаемости после трансплантации сердца.

Схема иммуносупрессивной терапии у пациентов в опубликованных до настоящего времени сообщениях была трехкомпонентной и включала в себя ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), азатиоприн/микофенолата мофетил и метилпреднизолон.

Выживаемость пациентов с саркомой сердца, которым была выполнена трансплантация сердца, во всех приведенных исследованиях значительно ниже, нежели выживаемость реципиентов после трансплантации сердца без саркомы сердца в анамнезе, что делает актуальным вопрос о необходимости выполнения трансплантации сердца пациентам с саркомой сердца [12]. Авторы зарубежных исследований указывают на возможность использования маргинальных доноров в качестве более приемлемой стратегии ведения таких пациентов [5].

Таблица 3

Течение послеоперационного периода и выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями сердца после трансплантации сердца, собственные наблюдения H. Li et al.

Postoperative and survival in patients with malignant heart tumors after heart transplantation. H. Li et al.

Возраст / пол	Гистология (Grade)	Расположение опухоли	Операции до ОТТС / Интервал (мес.)	ПХТ (до и после ОТТС)	Рецидив опухоли (мес.)	Выживаемость (мес.)
63 / М	Синовиальная саркома (G3)	ЛЖ, ПЖ	Частичная резекция / 7	Да (до и после ТС)	Легкие (1 мес.)	Смерть / 5 мес.
48 / М	Ангиосаркома (G3)	ПП, ПЖ	Биопсия / 3	Да (после ТС)	Печень, грудь / 3	Смерть / 5 мес.
27 / Ж	Ангиосаркома (G3)	ПП, ПЖ	Биопсия / 2	Да	Легкие / 12	Смерть / 15 мес.
49 / Ж	Недифференцированная плеоморфная саркома (G3)	ПП, ЛП, ЛЖ	Частичная резекция / 5	Да	ЛВ / 33; Печень, ЛВ / 40	Смерть / 43 мес.
49 / Ж	Недифференцированная плеоморфная саркома (G2)	ЛП, ЛЖ	Частичная резекция / 9	Нет	Нет	Смерть от острого отторжения / 18
61 / М	Миксоидная липосаркома (G2)	ПЖ	Частичная резекция / 3	Нет	Нет	Жив / 93

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; ПХТ – паллиативная химиотерапия.

Note. M – male; J – female; OTTC – orthotopic heart transplantation; PXT – palliative chemotherapy.

Однако в большинстве зарубежных исследований авторы указывают на необходимость выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца в зависимости от клинического статуса пациента. Ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований важно определить необходимость и эффективность трансплантации сердца в каждом отдельном случае. Также не существует единого мнения о необходимости проведения курсов химиотерапии после трансплантации сердца, что заставляет исследователей эмпирическим путем решать вопрос о лечении и ведении пациентов после трансплантации сердца.

К моменту написания статьи период наблюдения в нашем случае составил 10,5 месяца. Дальнейшее наблюдение и публикации данного клинического наблюдения позволят сделать выводы об эффективности проводимой терапии, функции трансплантата и отдаленных результатах у данного пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Reynen K.* Frequency of primary tumors of the heart. *American Journal of Cardiology.* 1996; 77 (1): 107.
2. *Siontis BL, Zhao L, Leja M et al.* Primary Cardiac Sarcoma: A Rare, Aggressive Malignancy with a High Propensity for Brain Metastases. *Sarcoma.* 2019 Mar 10; 2019: 1960593.
3. *Hamidi M, Moody JS, Weigel TL et al.* Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 176–181.
4. *Gowdamarajan A, Michler RE.* Therapy for primary cardiac tumors: Is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol.* 2000; 15: 121–126.
5. *Li H, Yang S, Chen H et al.* Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11: 145.
6. *Coelho P, Banazol N, Soares RJM et al.* Long-term survival with heart transplantation for fibrosarcoma of the heart. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 635–636.
7. *Jimenez Mazuecos JM, Fuentes Manso R, Segovia Cubero J et al.* Is heart transplantation for primary cardiac sarcoma a useful therapeutic option? *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 408–411.
8. *Noiclerc M, Chavanon O, Borrel E et al.* Primary cardiac sarcoma treated by orthoptic cardiac transplantation. Apropos of a case. *Arch Mal Coer Vaiss.* 1997; 11: 1539–1543.
9. *Yokoyama I, Carr B, Saito H et al.* Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer.* 1991; 68: 2095–2100.
10. *Horn M, Phebus C, Blatt J.* Cancer chemotherapy after solid organ transplantation. *Cancer.* 1990; 66: 1468–1471.
11. *Siebenmann R, Jenni R, Makek M et al.* Primary synovial sarcoma of the heart treated by heart-transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 567–568.
12. *Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P. et al.* Myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: An analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 1081–1088.

*Статья поступила в редакцию 18.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.06.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-80-93

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА НА МОДЕЛИ ОВЦЫ

*Л.В. Антонова, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, Е.А. Великанова, В.Г. Матвеева,
А.В. Миронов, А.Р. Шабает, Е.А. Сенокосова, Т.В. Глушкова, М.Ю. Синицкий,
Р.А. Мухамадияров, Л.С. Барбараш*

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

Поверхностное модифицирование полимерных сосудистых матриц – перспективная разработка для предотвращения тромбирования сосудистых протезов, улучшения долгосрочной проходимости и ускорения ремоделирования. **Цель** – изучить результаты долгосрочной проходимости протезов PHBV/PCL/GFmix с илопростом и гепарином, имплантированных в сонную артерию овец. **Материалы и методы.** Методом электроспиннинга изготовлены матрицы Ø4 мм из композиции полимеров поли(3-гидроксипропиридата-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) и поли(ε-капролактонона) (PCL) с инкорпорированием в их состав эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантной молекулы (SDF-1α). Затем изготовленные матрицы модифицировали илопростом и гепарином посредством комплексообразования через поливинилпирролидон (PVP). В качестве группы сравнения – синтетические протезы Gore-Tex. Оценены физико-механические свойства исследуемых групп матриц, проведена оценка структуры поверхности сосудистых протезов до и после имплантации. Проведены работы по имплантации сосудистых протезов в сонную артерию овцы. Эксплантированные образцы изучены методами гистологического и иммунофлуоресцентного анализов, также проведен элементный состав полученных образцов сосудистых протезов и оценка профиля генной экспрессии. **Результаты.** Через сутки после имплантации проходимость сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Нер/Ило} составила 62,5%, тогда как у синтетических протезов Gore-Tex тромбоз был в 100% случаев. При этом через 18 месяцев имплантации проходимость биodeградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Нер/Ило} снизилась до 50%. Прходимые полимерные графты с лекарственным покрытием полностью резорбировались через 18 месяцев имплантации, а на их месте сформировалась ανεбризматически расширенная новообразованная сосудистая ткань. **Заключение.** Модифицирование поверхности полимерных протезов PHBV/PCL/GFmix лекарственным покрытием из илопроста и гепарина позволило улучшить результаты долгосрочной проходимости в сравнении с синтетическими протезами Gore-Tex.

Ключевые слова: сосудистые протезы, атромбогенная обработка, электроспиннинг, имплантация, гепарин, илопрост.

RESULTS OF PRECLINICAL TRIALS IN A SHEEP MODEL OF BIODEGRADABLE SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS

*L.V. Antonova, E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, E.A. Velikanova, V.G. Matveeva,
A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.A. Senokosova, T.V. Glushkova, M.Yu. Sinitsky,
R.A. Mukhamadiyarov, L.S. Barbarash*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Surface modification of polymer vascular matrices is a promising development for preventing vascular graft thrombosis, improving long-term patency and accelerating remodeling. **Objective:** to study the outcomes of long-term patency of PHBV/PCL/GFmix grafts with iloprost (Ilo) and heparin (Hep) implanted into the carotid

Для корреспонденции: Кривкина Евгения Олеговна. Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел. (908) 946-66-39. E-mail: leonora92@mail.ru

Corresponding author: Evgeniya Krivkina. Address: 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation.
Phone: (908) 946-66-39. E-mail: leonora92@mail.ru

artery of sheep. **Materials and methods.** Matrices $\varnothing 4$ mm were fabricated by electrospinning from a polymer composition of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) and poly(ϵ -caprolactone) (PCL) with incorporation of endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and chemoattractant molecule (SDF-1 α). The fabricated matrices were then modified with Ilo and Hep by complexation via polyvinylpyrrolidone (PVP). Synthetic Gore-Tex grafts were used as a comparison group. The physical and mechanical properties of the studied matrix groups were evaluated, the surface structure of vascular grafts before and after implantation was assessed. Vascular grafts were implanted into the carotid artery of a sheep. The explanted samples were studied via histological and immunofluorescence analysis, the elemental composition of the obtained vascular graft samples was also assessed, and the gene expression profile was evaluated. **Results.** One day after implantation, the patency of PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} vascular grafts was 62.5%, whereas synthetic Gore-Tex grafts had thrombosis in 100% of cases. At the same time, after 18 months of implantation, the patency of biodegradable PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} vascular grafts decreased to 50%. Permeable drug-coated polymer grafts were completely reabsorbed after 18 months of implantation, and aneurysmally dilated newly-formed vascular tissue was formed in their place. **Conclusion.** Modification of the surface of PHBV/PCL/GFmix polymer grafts with Hep + Ilo coating improved long-term patency outcomes compared to synthetic Gore-Tex grafts.

Keywords: vascular grafts, anti-thrombogenic coating, electrospinning, implantation, heparin, iloprost.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день отмечается непрерывный рост частоты развития атеросклероза среди населения, в том числе с поражением коронарных артерий и периферических кровеносных сосудов [1–5].

В связи с этим возрастает количество хирургических вмешательств по восстановлению эффективного кровотока в поврежденных кровеносных сосудах посредством их протезирования, наложения шунтов или заплат [6]. Наилучшим вариантом для хирургического лечения вышеназванной патологии является использование аутологичного материала (собственных кровеносных сосудов), который в настоящее время является золотым стандартом. Однако данные трансплантаты имеют ограниченную доступность по причине ранее перенесенных операций с использованием данных сосудов, прогрессирующего атеросклероза и других заболеваний [7]. Кроме того, процесс забора и последующая оценка трансплантата перед имплантацией могут повредить сосуд и привести к эндотелиальной дисфункции, провоспалительной реакции и в конечном итоге к тромбозу и окклюзии трансплантата. Высокие показатели неудач делают этот метод лечения в значительной степени неадекватным, что приводит к разработке неаутологичных альтернатив [8–10]. Изделия из ксеногенных и синтетических материалов, применяемые в клинической практике в настоящее время, хорошо подходят для сосудистых протезов большого диаметра, но подвержены высокому риску тромбообразования, а также гиперплазии неоинтимы в отдаленный послеоперационный период при малых диаметрах протезов [7, 11–13].

В связи с этим наиболее актуальной является проблема отсутствия изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии на основе альтернативных материалов, не вызывающих подобных осложнений.

Одной из перспективных современных областей, занимающихся разработкой сосудистых протезов, является сосудистая тканевая инженерия [14–17], позволяющая использовать нестандартные виды материалов для создания медицинских изделий (биodeградируемые полимеры, природные полимеры, аутологичные биологические жидкости и ткани), а также оригинальные подходы к их изготовлению, обеспечивающие пористость создаваемых конструкций и вследствие этого эффективную миграцию в стенку данных конструкций собственных клеток для формирования *in situ* новой здоровой ткани [18–22].

Однако нетканые биodeградируемые матрицы в силу своей высокой пористости и длительной резорбции с привлечением клеток моноцитарно-макрофагальной системы могут также провоцировать тромбообразование [23–26]. Решением может стать дополнительная модификация поверхности тканеинженерных высокопористых сосудистых протезов лекарственными препаратами с антиагрегантной и антикоагулянтной активностью, что способно предотвратить запуск процессов тромбообразования после имплантации подобных протезов в сосудистое русло. Дополнительное введение в структуру протеза биологически активных веществ, таких как ростовые факторы, хемокины, интерлейкины, аминокислоты и прочие, и их пролонгированное высвобождение может имитировать естественные биохимические сигналы и направлять процесс регенерации с формированием всех структурных слоев сосудистой ткани, в том числе эндотелия [27–29].

Таким образом, высокопористые биodeградируемые конструкции нуждаются в дополнительном модифицировании своей поверхности атромбогенными веществами с целью избежания риска несостоятельности после имплантации такой конструкции в сосудистое русло [30, 31].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление сосудистых протезов

Сосудистые протезы PNBV/PCL Ø4 мм и длиной 40,0 мм были изготовлены методом двухфазного электроспиннинга из композиции полимеров 5% поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксиивалерата) (poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate); PNBV; Sigma-Aldrich, США) и 10% поли(ε-капролактона) (poly-ε-caprolactone; PCL; Sigma-Aldrich, США), на аппарате Nanon-01A (МЕСС, Япония). В качестве растворителя использовали хлороформ ХЧ (Вектон, Россия).

Для инкорпорирования молекул ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул в полимерное волокно раствор PNBV/PCL на хлороформе тщательно смешивали с раствором одного или нескольких дифференцировочных факторов в соотношении 20 : 1, разведенных в фосфатно-солевом буфере (phosphate buffered saline; PBS; Gibco, США), до получения суспензии. 1/3 внутренней части стенки протеза изготавливали из раствора PNBV/PCL с добавлением эндотелиального фактора роста человека (vascular endothelial growth factor; VEGF; Sigma-Aldrich, США). Внешние 2/3 части стенки протеза изготавливали из раствора PNBV/PCL со смесью рекомбинантного основного фактора роста фибробластов человека (basic fibroblast growth factor; bFGF; Sigma-Aldrich, США) и рекомбинантной хемоаттрактантной молекулы человека – стромальным фактором SDF-1α (stromal cell-derived factor-1α; SDF-1α; Sigma-Aldrich, США).

Формирование атромбогенного покрытия на поверхности биодеградируемых сосудистых протезов

Дополнительное модифицирование поверхности протезов PNBV/PCL/GFmix антиагрегантами и антикоагулянтами с целью повышения тромборезистентности было проведено по собственной оригинальной методике [32].

Для модифицирования внутренней поверхности протеза готовили 10,0% раствор поливинилпирролидона (polyvinylpyrrolidone; PVP; PanReac, Германия) в этиловом спирте. Протез погружали в раствор PVP на 30 минут, при этом полностью заполняя раствором внутренний канал протеза. Далее протез вынимали из раствора и сушили горизонтально в течение 24 часов.

Для проведения прививки PVP к поверхности полимерного протеза изделие помещали в стеклянную пробирку, которую заполняли инертным газом аргоном, и облучали ионизирующим излучением с общей поглощенной дозой 15 кГр.

Перед присоединением лекарственных препаратов проводили трехкратную отмывку остатков непривитого PVP с поверхности сосудистых протезов, помещенных в пробирки со стерильной водой для инъекций. Время каждой отмывки – 30 мин.

В стерильных условиях готовили модифицирующий раствор, состоящий из глицинового буферного раствора (pH = 2,5–2,6) с введенным в его состав антикоагулянтом гепарином (heparin; Нер; Диамед-фарма, Россия) в концентрации 5000 МЕ/мл и антиагрегантом илопростом (iloprost; Ио; Bayer, Германия) в концентрации 0,2 мкг/мл. Для присоединения лекарственных препаратов к оставшимся свободным реакционным группам привитого PVP сосудистые протезы выдерживали в модифицирующем растворе в течение 30 минут. Далее протезы высушивали на воздухе в стерильных условиях в течение 24 часов.

Оценка физико-механических свойств

Оценку механических свойств биодеградируемых сосудистых протезов PNBV/PCL с лекарственным покрытием до и после формирования дополнительного атромбогенного лекарственного покрытия проводили в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell). Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа). В качестве контроля использовали синтетический протез Gore-Tex (ST04010A, USA), нативную внутреннюю грудную артерию человека (a. mammaia) и сонную артерию овцы.

Сканирующая электронная микроскопия

Оценку структуры поверхности биодеградируемых сосудистых протезов PNBV/PCL/GFmix до и после формирования атромбогенного лекарственного покрытия, а также синтетических сосудистых протезов Gore-Tex проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером 0,5 × 0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия).

Имплантация сосудистых протезов в сонную артерию овец

Все группы сосудистых протезов имплантировали в сонную артерию овец эдильбаевской породы.

Опытная группа протезов PHBV/PCL/GFmix^{Нер/Но} (n = 8) была имплантирована сроком на 18 месяцев.

В качестве группы сравнения выступили синтетические протезы Gore-Tex® (Number ST04010A, USA), (n = 5), имплантированные в сонную артерию овец сроком на 6 месяцев (с учетом их раннего тромбоза спустя 1 сутки после имплантации).

Анестезиологическое пособие

Премедикация: ксилазин (ксиланит) 0,05–0,25 мл на 10 кг массы животного + атропин 1 мг внутримышечно. Вводный наркоз: 5–7 мг пропофола на 1 кг массы животного, в течение 90 секунд после вводили атракурия безилат (Риделат) в/в, доза 0,5–0,6 мг/кг. Интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 9,0. Поддержание наркоза: севоран 2–4 об.%, непрерывная инфузия риделата со скоростью 0,3–0,6 мг/кг/ч.

Основной этап имплантации сосудистых протезов

Доступ к сонной артерии; системная гепаринизация – 5000 ЕД в/в; пережатие сонной артерии, резекция выделенного сегмента под углом 45°, имплантация сосудистых протезов конец в конец непрерывным обвивным швом проксимально, а затем дистально – нитью Prolene 6/0 (Ethicon, США). Стандартный протокол профилактики воздушной эмболии и запуск кровотока; ушивание раны нитью Vicril 2,0 (Ethicon, США); обработка шва клеем БФ, энксапарин натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное введение: инфузия 0,9% NaCl 500 мл – в/в капельно; аксетин (цефуросим) 1,5 г – в/в капельно. Послеоперационное медикаментозное ведение: антибиотикотерапия (аксетин (цефуросим) 1,5 г – в/м 2 р/сут + энксапарин натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл в течение 5 дней. При доказанной проходимости биодеградируемых протезов: клопидогрел 75 мг перорально 1 р/сут + гепарин натрия 5000 ЕД подкожно 2 р/сут) – в течение 1 месяца.

Послеоперационный УЗ-скрининг проходимости имплантированных сосудистых протезов: 1-е и 5-е сутки, далее – 1 раз в 3 месяца вплоть до предполагаемого срока вывода животного из эксперимента – для проходимых протезов; 1-е и 5-е сутки – для тромбированных протезов.

Гистологическое исследование

Проведено гистологическое исследование эксплантированных образцов протезов с окрашиванием гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону,

гематоксилин-эозином, орсеином, ализариновым красным С.

Эксплантированные образцы фиксировали в формалине в течение 24 часов, затем промывали проточной водопроводной водой для удаления фиксирующего раствора и обезвоживали в IsoPrep (BioVitrum, Россия). Пропитывали образцы парафином (3 порции) при 56 °С в течение 60 минут в каждой порции. Пропитанные образцы заливали парафином ГИСТОМИКС (БиоВитрум, Россия). Из полученных образцов изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротомы НМ 325 (Thermo Scientific, США). Затем образцы помещали в термостат и сушили в течение ночи при 37 °С. После полного высыхания образцы депарафинировали в о-ксилоле (3 порции) в течение 1–2 мин и дегидратировали в 96% спирте (3 порции) в течение 1–2 мин. Далее депарафинированные срезы окрашивали в соответствии с протоколом окрашивания. Образцы исследовали с помощью световой и флуоресцентной микроскопии на микроскопе АХИО Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) с увеличением объектива ×50, ×100 и ×200.

Конфокальная микроскопия с применением иммунофлуоресцентного окрашивания

Из замороженных эксплантированных образцов изготавливали срезы толщиной 8 мкм с использованием криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific).

Изготовленные срезы фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин.

Перед окраской на внутриклеточные маркеры проводили пермеабиллизацию срезов раствором Triton-X100 (Sigma-Aldrich, США) в течение 15 мин. Окрашивание изготовленных срезов осуществляли с использованием специфических первичных антител: кроличьи антитела к CD31 (Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к α-актину гладкомышечных клеток (α-SMA, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к фактору фон Виллебранда (vWF, Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену IV типа (Abcam, Великобритания) и мышинные антитела к коллагену I типа (Abcam, Великобритания); кроличьи антитела к коллагену III типа (Novus Biologicals, США). Срезы инкубировали с первичными антителами в течение ночи при 4 °С, затем со вторичными антителами осли к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (Thermo Fisher, США) и антителами осли к IgG мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 555-conjugated (Thermo Fisher Scientific, США) в течение 1 часа при комнатной температуре. На всех этапах окрашивания для промежуточной отмывки срезов использовали фосфатно-солевой буфер с добавлением 0,1%

Tween (Sigma–Aldrich, США). Для удаления автофлуоресценции срезы обрабатывали Autofluorescence Eliminator Reagent (Millipore, США) по методике производителя. Ядра контрастировали при помощи окраски DAPI (10 мкг/мл, Sigma–Aldrich, США) в течение 30 минут. Препараты анализировали с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 700 (Carl Zeiss, Германия).

Исследование эксплантированных образцов сосудистых протезов методом СЭМ по оригинальной методике

Эксплантированные образцы фиксировали в формалине в течение 24 часов, затем постфиксировали 1% тетраоксидом осмия в 0,1 М фосфатном буфере и окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 часов. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле, обезвоживали 99,7% изопропанолом (BioVitrum, Россия) в течение 5 часов и ацетоном (Реахим, Россия) в течение 1 часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1 : 1 (6 часов), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 часа) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °С. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Контрастирование цитратом свинца проводили по Рейнольдсу в течение 7 минут путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Исследование элементного состава эксплантированных образцов сосудистых протезов

Для оценки элементного состава исследуемых образцов использовали метод рентгеноспектрального микроанализа, осуществленного с помощью энергодисперсионного спектрометра XFlash 4010 (Bruker), входящего в состав сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi). Элементный анализ был

осуществлен в условиях низкого вакуума (давление в камере микроскопа 20 Па) и при ускоряющем напряжении 15 кВ в режиме сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах, без использования стандартных образцов. На цифровых микрофотографиях идентифицировали макрофаги, гигантские многоядерные клетки, нейтрофилы, гладкомышечные и тучные клетки, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами сосудистого протеза.

Сравнительная оценка профиля генной экспрессии, свойственной нативной сосудистой ткани, в стенке эксплантированного сосудистого протеза и нативной сонной артерии овцы

Для оценки генной экспрессии материалом послужили иссеченные участки сосудистого протеза и сонной артерии, а также смыв эндотелиальных клеток, полученный путем промывания сосудов и протезов лизирующим реагентом TRIzol (Invitrogen, США). В качестве генов интереса были отобраны: *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *IL8*, *IL12A*, *TNF*, *VEGF*, *CXCR4*, *NR2F2*, *SNAI2*, *ICAM1*, *YAP1*, *IFNG*, *KDR*, *FGF2*, *MMP2*, *TGFβ*. Сразу после резекции участок сосудистого протеза либо сонной артерии помещали в пробирку, содержащую 900 мкл лизирующего реагента TRIzol (Invitrogen, США) для дальнейшего выделения РНК. Перед началом эксперимента все рабочие поверхности и лабораторный инвентарь обработаны раствором для деконтаминации RNaseZap™ RNase Decontamination Solution (Invitrogen, США). Образцы гомогенизированы на аппарате (MP Biomedicals, США). Выделение РНК проведено в соответствии со стандартным протоколом по методу Хомчинского (гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформная экстракция). Количество и качество выделенной РНК оценено с помощью спектрофотометра NanoDrop™ 2000 (Thermo Scientific, США). Целостность РНК определена с помощью спектрофотометра Qubit 4 Fluorometer (Invitrogen, США) путем измерения индекса RIQ (RNA Integrity and Quality). На основе 100 нг выделенной РНК с помощью реакции обратной транскрипции и коммерческого набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) синтезирована молекула комплементарной ДНК (кДНК). Количество и качество синтезированной кДНК оценено с помощью спектрофотометра NanoDrop™ 2000 (Thermo Scientific, США). Экспрессия генов оценена с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с флуоресцентным красителем SYBR на амплификаторе ViiA 7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США).

На каждый образец приготовлено 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл мастер-микса PowerUp™ SYBR® Green Master Mix (Applied Biosystems, США), смесь прямого и обратного праймеров в финальной концентрации 500 нМ и 10 нг кДНК. ПЦР проводили в 96-луночной оптической плашке, содержащей помимо анализируемых образцов пять стандартов с двукратным разведением и отрицательный контроль (реакционная смесь без кДНК). На каждый анализируемый образец, стандарт и отрицательный контроль готовили по три технических репликата. Амплификация осуществлена по следующей схеме: 2 минуты при 50 °С, 2 минуты при 95 °С, 15 секунд при 95 °С и 1 минута при 60 °С (40 циклов). Специфичность и эффективность реакции проверена путем анализа кривых плавления и графиков амплификации в программе QuantStudio™ Real-Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, США). Нормализация результатов кПЦР проведена с помощью трех референсных генов *ACTB*, *GAPDH*, *B2M* в соответствии с имеющимися рекомендациями. Экспрессия изучаемых генов рассчитана по $2^{-\Delta\Delta Ct}$ -методу и выражена в виде кратного изменения относительно контрольных образцов.

Статистический анализ

Результаты исследования обработаны в программе GraphPad Prism (Graph Pad Software). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между двумя независимыми группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уит-

ни. При сравнении трех и более независимых групп использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения групп применяли критерий Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$, а также как медиана и 25-й и 75-й процентиля Me (25%; 75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование механических свойств

Исследование физико-механических свойств позволило выявить статистически значимое повышение жесткости сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix после модифицирования поливинилпирролидоном и последующего комплексообразования с гепарином и илопростом (табл.). Значения модуля Юнга протезов PHBV/PCL/GFmix^{Геп/Ило} в 5,8 раза превысили аналогичный показатель протезов PHBV/PCL/GFmix и в 20,6 – а. mammaria ($p < 0,05$), а сонной артерии овцы – в 100 раз. Также биodeградируемые сосудистые протезы с лекарственным покрытием PHBV/PCL/GFmix^{Геп/Ило} обладали максимальной силой, приложенной к образцу до начала его разрушения (табл.). Относительное удлинение сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix и PHBV/PCL/GFmix^{Геп/Ило} превысило аналогичный показатель а. mammaria почти в 4 раза ($p < 0,05$), а для сонной артерии отмечено уменьшение данного значения в 0,3 раза. По напряжению достоверных различий между а. mammaria и полимерными сосудистыми протезами не выявлено. Синтетические протезы Gore-Tex® имели хо-

Таблица

Механические свойства полимерных графтов PHBV/PCL/GFmix до и после формирования атромбогенного лекарственного покрытия в сравнении с Gore-Tex®, а. mammaria и сонной артерией овцы

Mechanical properties of PHBV/PCL/GFmix polymer grafts before and after formation of anti-thrombogenic drug coating in comparison with Gore-Tex®, а. mammaria and sheep carotid artery

	Напряжение, МПа	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга ($E_{\text{мод}}$), МПа
PHBV/PCL/GFmix (n = 9) M (25–75%)	3,045 (2,9; 3,2) ^{&}	121,7 (117,1; 129,6) ^{#&}	8,6 (8,0; 9,64) ^{#&}
PHBV/PCL/GFmix ^{Геп/Ило} (n = 9) M (25–75%)	3,94 (3,78–3,99) ^{&}	109,17 (92,29–116,06) ^{#&}	49,95 (44,9–54,7) ^{*#&}
Gore-Tex® (n = 9) M (25–75%)	22,95 (22,42–23,47) ^{**}	337,0 (332,0–341,8) ^{**}	1,98 (1,36–2,59)
А. mammaria (n = 9) M (25–75%)	2,48 (1,36–3,25) ^{&}	29,72 (23,51–39,62) ^{&}	2,42 (1,87–3,19)
Сонная артерия овцы	1,2 (1,06–1,9)	158,5 (126,0–169,5)	0,49 (0,39–0,66)

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно PHBV/PCL/GFmix; # – $p < 0,05$ относительно а. mammaria; ** – относительно всех рассматриваемых групп; & – относительно Gore-Tex®.

Note. * – $p < 0.05$ relative to PHBV/PCL/GFmix; # – $p < 0.05$ relative to а. mammaria; ** – relative to all groups considered; & – relative to Gore-Tex®.

рошие эластические свойства, схожие с таковыми у нативного сосуда, но при этом обладали большой прочностью. Поэтому сила, приложенная к протезам Gore-Tex® до начала их разрушения, была более чем в 6 раз больше, чем у биodeградируемых протезов, и в 22,9 раза больше, чем у a. tammaria ($p < 0,05$). Повышенная жесткость сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} с лекарственным покрытием, вероятно, обусловлена полимеризацией поверхности протезов с PVP и воздействием ионизирующего излучения.

Сканирующая электронная микроскопия сосудистых протезов до и после поверхностного модифицирования лекарственными препаратами

Модифицирование поверхности протезов PHBV/PCL/GFmix антитромботическими препаратами осуществлено с помощью формирования на его внутренней поверхности гидрогелевого покрытия из поливинилпирролидона, который способен не только связывать лекарственные препараты в результате комплексообразования, но и временно (до своего полного рассасывания) занимать полость пор, тем самым снижая риск адгезии тромбоцитов к поверхности протеза после имплантации протеза в сосудистое русло. Кроме того, известная гидрофильность PVP способствует снижению степени адгезии белковых молекул и форменных элементов крови, в частности тромбоцитов, а также предотвращению конформационных изменений белковых структур. Подвижностью макромолекулярных цепей в гидрогелях, в том числе, обусловлена высокая скорость десорбции молекул белка, дополняющая спектр причин их антитромбогенного потенциала [33, 34]. Протезы PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} состояли из хаотично расположенных микроразмерных полимерных волокон диаметром $1,47 \pm 0,67$ мкм (рис. 1), формирующих при своем переплетении микропоры. На рис. 1 видно, что после отмычки остатков неполимеризованного PVP с поверхности протезов и последующего присоединения гепарина и илопроста к оставшимся свободным реакционным группам PVP сохранилась исходная архитектура поверхности полимерного матрикса, а водорастворимый полимер покрывал лишь поверхность нитей, формирующих трубчатый каркас, без внешнего изменения вида микропор. Сформированного лекарственного покрытия оказалось достаточно, чтобы значительно улучшить гемосовместимые свойства поверхности протезов, что было ранее доказано в экспериментах *in vitro*: максимум агрегации тромбоцитов после контакта с поверхностью протезов с лекарственным покрытием PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} снизился в 2,1 раза в сравнении с аналогичными протезами без лекарственного покрытия PHBV/PCL/

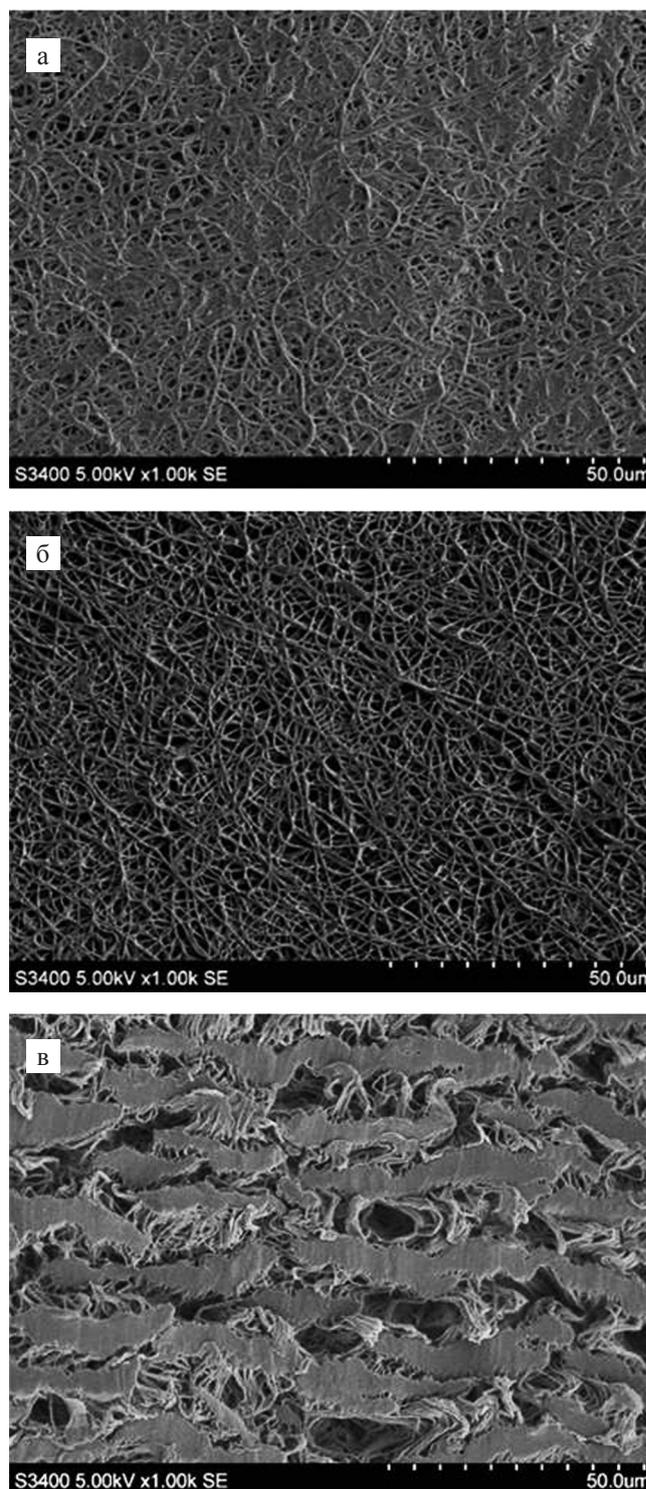


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия внутренней поверхности биodeградируемых и синтетических сосудистых протезов: а – внутренняя поверхность протеза PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} до отмычки от PVP; б – внутренняя поверхность протеза PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} после отмычки от PVP; в – внутренняя поверхность протеза Gore-Tex®. $\times 1000$

Fig. 1. Scanning electron microscopy of the inner surface of biodegradable and synthetic vascular grafts: а – inner surface of PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} graft before washing against PVP; б – inner surface of PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} graft after washing against PVP; в – inner surface of Gore-Tex® prosthesis. $\times 1000$

GFmix. На этом фоне индекс деформации тромбоцитов после контакта с поверхностью протезов PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} был равен нулю, а с поверхностью протезов PNBV/PCL/GFmix – 2,7 [35].

Внутренняя поверхность синтетических протезов Gore-Tex[®] представлена монолитными фрагментами полимера (рис. 1), чередующимися с пористыми структурами. При этом поры на внутренней поверхности Gore-Tex[®] – большего размера относительно пор на поверхности PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo}.

Результаты имплантации сосудистых протезов

Для проведения преclinical испытаний разработанных протезов использована овечья модель, являющаяся моделью выбора для оценки эффективности сердечно-сосудистых имплантатов *in vivo* [36]. Считается, что овцы пригодны для «моделирования наихудшего случая» вследствие повышенной склонности их сосудов к тромбозу и кальцификации, что позволяет провести максимально строгое тестирова-

ние сосудистых протезов на предмет их долгосрочной проходимости и дегенерации *in vivo* [36].

Необходимость формирования атромбогенного лекарственного покрытия была продиктована негативными результатами, полученными ранее при имплантации биодеградируемых сосудистых протезов PNBV/PCL/GFmix в сонную артерию овец [37]. Высокая пористость стенки привела к раннему тромбозу вышеуказанных протезов в 100% случаев [37].

С целью сравнительной оценки эффективности разработанных сосудистых протезов с лекарственным покрытием с протезами, используемыми в настоящее время в клинической практике, также была сформирована группа сравнения из синтетических протезов Gore-Tex[®] диаметром 4 мм (Number ST04010A, USA).

Прочность протезов с лекарственным покрытием PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} через 1 сутки после имплантации в сонную артерию овец составила 62,5% (5 из 8) (рис. 2). Спустя 18 месяцев проходимость протезов PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} составила 50,0%. Однако во всех проходимых эксплантированных

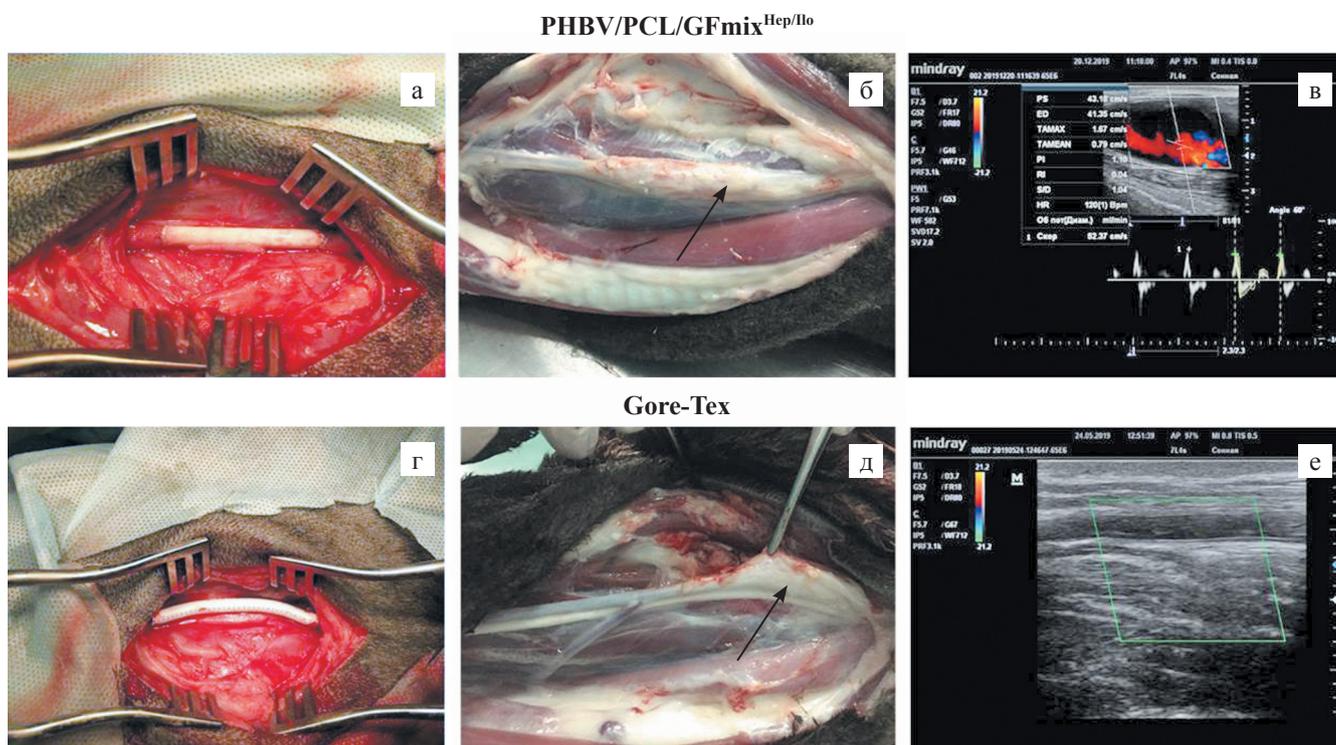


Рис. 2. Внешний вид и анализ проходимости протезов PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} и Gore-Tex: а – PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo}, имплантированный в сонную артерию овцы; б – PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} спустя 18 месяцев после имплантации; в – УЗИ-картина проходимости протеза PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} спустя 18 месяцев после имплантации; г – Gore-Tex, имплантированный в сонную артерию овцы; д – Gore-Tex спустя 6 месяцев после имплантации; е – УЗИ-картина проходимости протеза Gore-Tex

Fig. 2. Appearance and permeability analysis of PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} and Gore-Tex grafts: а – PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} implanted in the sheep carotid artery; б – PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} 18 months after implantation; в – ultrasound image of patency of PNBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} graft 18 months after implantation; г – Gore-Tex implanted in sheep carotid artery; д – Gore-Tex after 6 months of implantation; е – ultrasound image of Gore-Tex patency

протезах наблюдали аневризматическое расширение стенки на всем протяжении (рис. 2).

Через сутки после имплантации протезов Gore-Tex® в 100,0% случаев (5 из 5) был выявлен тромбоз.

Результаты морфологического исследования эксплантированных протезов

Выявлено, что на месте биodeградируемого сосудистого протеза PNBV/PCL/GFmix^{Нер/110} сформировался трехслойный новообразованный сосуд, схожий по строению с нативной сонной артерией. Однако основным отличием новообразованной сосудистой ткани от ткани нативного сосуда стало аневризматическое расширение, отсутствие эластических волокон и четкой вытянутости цитоплазмы гладкомышечных клеток, что, возможно, и обусловлено аневризматическим растяжением образовавшейся сосудистой ткани в условиях пульсирующего тока крови (рис. 3). Небольшой очаг крупнокристаллического кальция был обнаружен в толще лишь одного протеза PNBV/PCL/GFmix^{Нер/110} – между медией и адвентицией (рис. 3).

В просвете всех эксплантированных протезов Gore-Tex® спустя 6 месяцев после имплантации выявлен реканализированный тромб. Снаружи вокруг протеза сформировалась толстая соединительно-тканная капсула. Формирование новообразованной ткани в толще протеза отсутствовало (рис. 3). Несмотря на отсутствие кровотока, протезы Gore-Tex® подвергались массивной кальцификации (рис. 3). Также мелкокристаллические очаги кальция обнаружены во внешней соединительно-тканной капсуле. Ничего подобного в тромбированных протезах PNBV/PCL/GFmix, имплантированных ранее в сонную артерию овец сроком на 12 месяцев, не выявлено [37].

При изучении эксплантированных биodeградируемых протезов с лекарственным покрытием PNBV/PCL/GFmix^{Нер/110} методом СЭМ выявлены типичные по морфологии эндотелиальные клетки. При изучении толщи эксплантированных протезов выявлено, что новообразованная сосудистая ткань, сформированная на месте резорбированного биodeградируемого трубчатого каркаса, имела три слоя: неоинтиму, состоящую из гладкомышечных клеток и покрытую эндотелием; средний слой, содержащий большое количество коллагеновых волокон, фибробластоподобных клеток, макрофагов, единичных гигантских многоядерных клеток и vasa vasorum. На стыке между неоинтимой и средним слоем обнаружен небольшой участок отложения кальция. За средним слоем следовал внешний слой, содержащий все типичные для адвентиции элементы: vasa vasorum, единичные

клетки инородного тела, периваскулярную жировую ткань, лимфоидные фолликулы.

При детальном послойном изучении методом СЭМ сформировавшихся тканей вокруг эксплантированного протеза Gore-Tex® выявлено, что весь просвет заполнен реканализированным тромбом. Стенка протеза содержала кальциевые включения, занимающие 12–15% площади. Снаружи протез был окружен слоем плотной соединительной ткани, состоящей преимущественно из фиброцитов и коллагеновых волокон с большим количеством новообразованных сосудов. Кальциевые депозиты были представлены бесформенными гетерогенными образованиями, часто не имеющими четко выраженных границ. Внутренняя структура кальцификатов была неоднородной. В областях депозита с минимальным количеством кальция отмечали его наличие только во внешней части образующих протез волокон. При более выраженной кальцификации отложения кальция наблюдали как во внешней структуре волокон, так и в пространстве между ними. В варианте с максимальной кальцификацией практически все пространство было заполнено кальциевыми отложениями, внутри которых присутствовали отдельные некальцинированные волокна.

Результаты конфокальной микроскопии с применением иммунофлуоресцентного окрашивания

Результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированных протезов с лекарственным покрытием показали, что образовавшаяся на месте резорбированного протеза ткань содержала основные структурные элементы новообразованного сосуда: сформирован эндотелиальный и гладкомышечный слой, выявлено большое количество коллагенов I, III и IV типов. Коллаген IV типа преимущественно откладывался в базальной мембране, коллаген III типа – в базальной мембране и стенке графта, коллаген I типа – в адвентиции (рис. 4). Эндотелиальный слой, выстилавший неоинтиму, на отдельных его участках был представлен двурядным расположением эндотелиальных клеток, активных в плане синтеза vWF, но одновременно экспрессирующих CD31 и α -actin. Подобная картина может косвенно свидетельствовать о наличии эндотелиально-мезенхимального перехода, который способен запускаться в условиях, не являющихся для эндотелия физиологичными. В аневризматически расширенном имплантате в качестве причины, способной запустить эндотелиально-мезенхимальный переход, вполне может выступить турбулентный ток крови. В толще стенки протеза отмечали скопления эндотелиальных клеток, положительные по CD31 и vWF. По внешнему краю

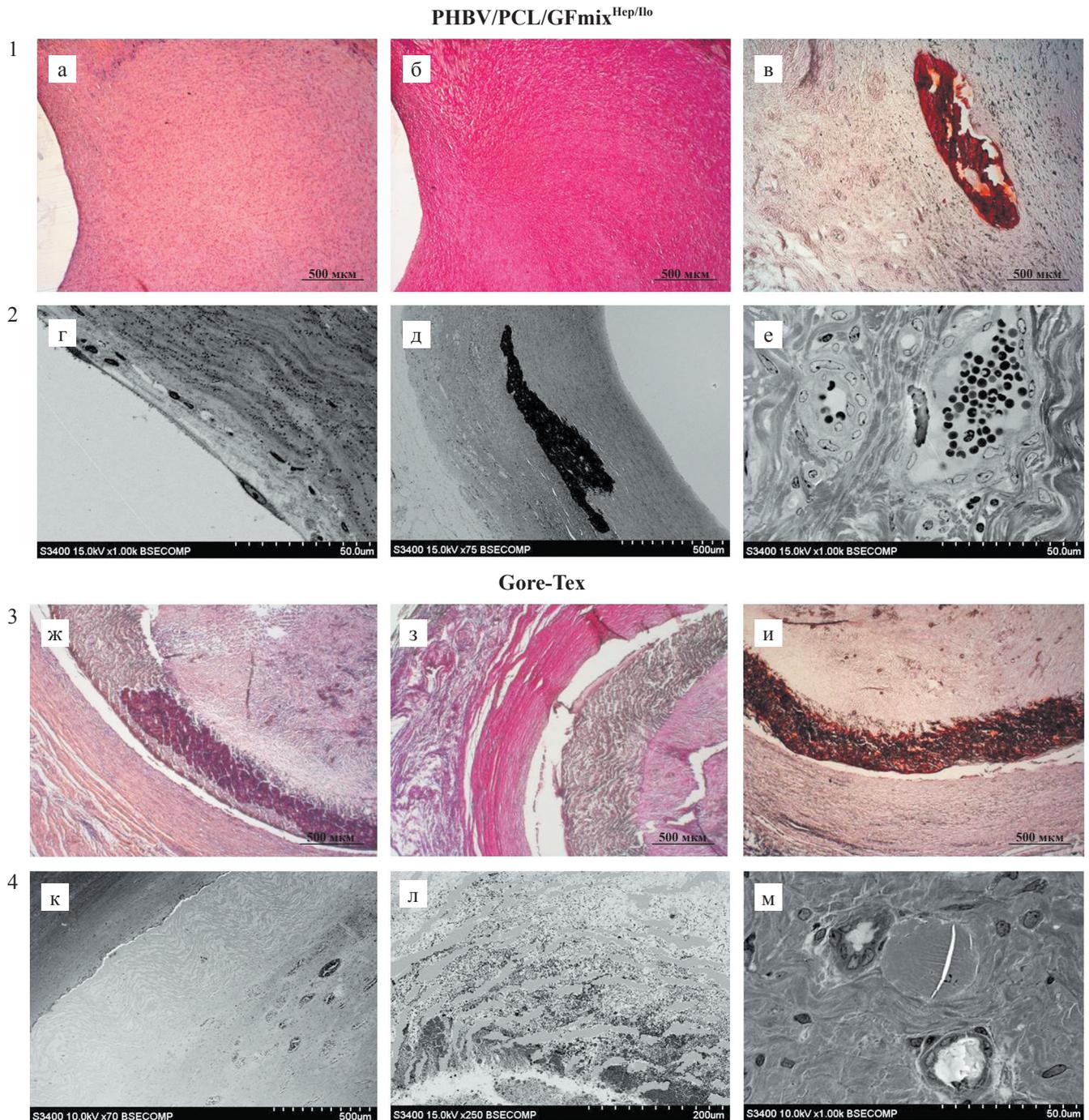


Рис. 3. Результаты морфологического исследования: 1, 2 – эксплантированных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Нер/Ио} спустя 18 месяцев после имплантации; 1 – гистологическое исследование (а – окраска гематоксилином-эозином; б – окраска по Ван-Гизону; в – окраска ализариновым красным С), $\times 50$; 2 – сканирующая электронная микроскопия (г – эндотелий на внутренней поверхности протеза, $\times 1000$; д – поперечный срез стенки эксплантированного графта с участком кальцификации, $\times 75$; е – vasa vasorum, гладкомышечные волокна в среднем слое протеза, $\times 1000$); 3, 4 – эксплантированных сосудистых протезов Gore-Tex[®] спустя 6 месяцев после имплантации; 3 – гистологическое исследование (ж – окраска гематоксилином-эозином; з – окраска по Ван-Гизону; и – окраска ализариновым красным С), $\times 50$; 4 – сканирующая электронная микроскопия (к – поперечный срез, $\times 70$; л – кальций в толще стенки протеза, $\times 250$; м – новообразованные сосуды в ткани внешней оболочки, $\times 1000$)

Fig. 3. Results of morphological study: 1, 2 – of explanted PHBV/PCL/GFmix^{Нер/Ио} vascular grafts 18 months after implantation: 1 – histological study (a – H&E stain; б – Van Gieson's stain; в – alizarin red S stain), $\times 50$; 2 – scanning electron microscopy (г – endothelium on the inner surface of the graft, $\times 1000$; д – transverse section of the explanted graft wall with a calcification area, $\times 75$; е – vasa vasorum, smooth muscle fibers in the middle layer of the graft, $\times 1000$); 3, 4 – of explanted Gore-Tex[®] vascular grafts 6 months after implantation: 3 – histological examination (ж – H&E stain; з – Van Gieson's stain; и – alizarin red S stain), $\times 50$; 4 – scanning electron microscopy (к – transverse section, $\times 70$; л – calcium in the graft wall thickness, $\times 250$; м – newly formed vessels in the outer sheath tissue, $\times 1000$)

и снаружи протеза PHBV/PCL/GFmix^{Hep/IIo} обнаружена плотная упорядоченная ткань, образованная актин-секретирующими клетками с концентрически ориентированными скоплениями vWF-секретирующих клеток и тяжами коллагена III типа. Выявлено, что клетки, монослоем выстилавшие поверхность неоинтимы со стороны просвета сосуда, – зрелые эндотелиальные клетки, синтезирующие vWF, однако с признаками эндотелиально-мезенхимально-го перехода (одновременно экспрессируют CD31 и α -actin). Имела место базальная мембрана с коллагеном IV типа. Коллаген III типа обнаружен в стенке и в базальной мембране под слоем эндотелиальных клеток. В толще стенки эксплантата и адвентициальном слое – большое количество новообразованных сосудов и клеточных элементов.

При проведении иммунофлуоресцентного исследования синтетических сосудистых протезов Gore-Tex[®] через 6 месяцев имплантации обнаружен обтурирующий тромб в просвете протезов, выявлено отсутствие эндотелиального слоя, неоинтимы и меди, отсутствие коллагена III типа и лишь незначительное отложение коллагена IV типа в краевой зоне со стороны внутреннего просвета. С наружной поверхности эксплантированного протеза отмечено

формирование соединительно-тканной капсулы с признаками неореваскуляризации.

Результаты исследования элементного состава эксплантированных образцов сосудистых протезов

Исследование элементного состава сплошных кальциевых депозитов показало их внутреннюю однородность по содержанию в них кальция и фосфора. Медианное значение отношения кальция к фосфору для различных участков (n = 6) было 2,01, при минимальном значении 1,96 и максимальном 2,05. В кальцийсодержащих областях, состоящих преимущественно из кальцинированных волокон, отношение Ca/P в различных волокнах находилось в пределах от 1,2 до 2,32. Вероятно, такие различия в содержании кальция объясняются разными стадиями процесса кальцификации для конкретных волокон. Кроме биологически значимых элементов в составе волокон протеза был обнаружен фтор в количестве около 2%, что косвенно свидетельствует о сохранности самих волокон на начальных этапах кальцификации. В участках со сплошной кальцификацией внутри депозита присутствия фтора не было выявлено. Вероятно, это связано с маскирующим эффектом самого депозита, снижающего доступность

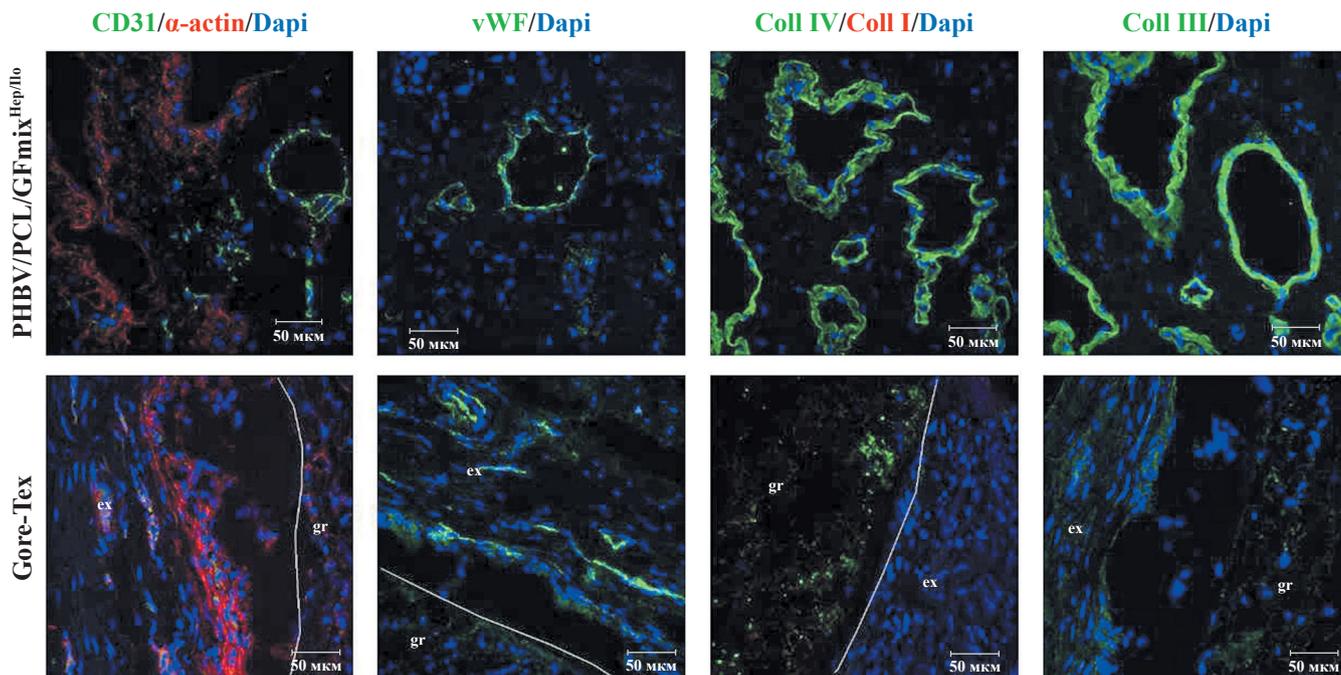


Рис. 4. Конфокальная микроскопия эксплантированных сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Hep/IIo} и Gore-Tex[®]: окраска специфичными флуоресцентными антителами на CD31 (зрелые эндотелиальные клетки), vWF (фактор фон Виллебранда), α -actin (маркер гладкомышечных клеток), collagen I (коллаген I типа), collagen III (коллаген III типа), collagen IV (коллаген IV типа), DAPI (флуоресцентный ядерный краситель), $\times 200$

Fig. 4. Confocal microscopy of explanted vascular grafts PHBV/PCL/GFmix^{Hep/IIo} and Gore-Tex[®]: staining with specific fluorescent anti-CD31 antibodies (mature endothelial cells), vWF (von Willebrand factor), α -actin (smooth muscle cell marker), collagen type I), collagen type III, collagen type IV, DAPI (fluorescent nuclear dye), $\times 200$

зондирующего электронного пучка внутрь изучаемой структуры, а не химической деструкцией волокон.

Результаты оценки профиля генной экспрессии

Были изучены профили транскрипции эндотелия и стенки регенерированной артерии по сравнению с таковыми в контралатеральных сонных артериях. Обратная транскрипционно-количественная полимеразная цепная реакция выявила обилие транскриптов, связанных с воспалением (*IL1B*, *IL6* и *CXCL8*), ремоделированием ECM (*MMP2*) и эндотелиально-мезенхимальным переходом (*SNAI2*) в обеих фракциях РНК, полученных из регенерированной артерии (рис. 5). Эндотелиальный лизат был обогащен воспалительными транскриптами (*IL1B*, *IL6* и *ICAM1*) и признаками репрограммирования эндотелия (венозный транскрипт *NR2F2* и маркер эндотелиально-мезенхимального перехода *SNAI2*). Эти наблюдения позволяют предположить, что молекулярный ландшафт сосудистой ткани, формирующейся на месте биодеградируемого сосудистого протеза, может отличаться от соответствующих кровеносных сосудов даже при регенерации артерий в долгосрочной перспективе (18 месяцев после имплантации).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование по модифицированию сосудистых протезов из смеси полимеров PHBV/PCL ростовыми факторами, а также формирование на внутренней поверхности лекарственного покрытия из гепарина и илопроста, присоединенных через гид-

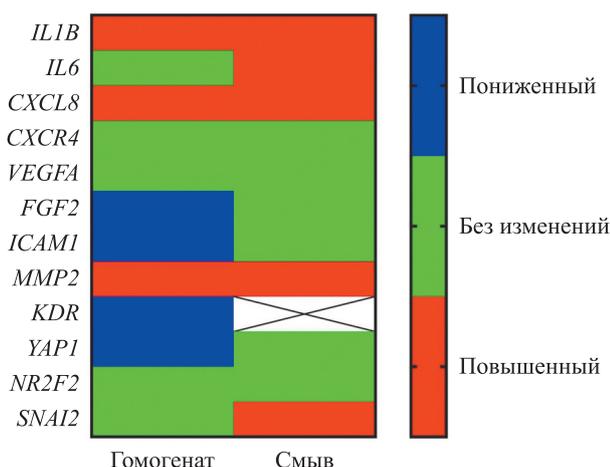


Рис. 5. Транскрипционный профиль регенерированных на месте сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} и интактных контралатеральных сонных артерий через 18 месяцев после имплантации

Fig. 5. Transcriptional profile of *in situ* regenerated PHBV/PCL/GFmix^{Hep/Ilo} vascular grafts and intact contralateral carotid arteries 18 months after implantation

рогелевое покрытие из поливинилпирролидона методом комплексообразования, показало успешное создание высокопористого и функционально активного биодеградируемого сосудистого протеза, на основе которого со временем может формироваться новообразованная сосудистая ткань, схожая по строению с нативной сонной артерией овцы. Также присоединение к поверхности протеза гидрогелевого покрытия с лекарственными препаратами позволило временно сгладить рельефность внутренней поверхности протеза и усилить его атромбогенность благодаря медленному высвобождению гепарина и илопроста после имплантации в сосудистое русло. Однако факт наличия аневризматических расширений говорит о том, что новообразованная ткань оказалась неспособна противостоять циклическим нагрузкам тока крови. Поэтому несмотря на полученные высокие результаты биосовместимости и формирования новообразованной сосудистой ткани без инициации процессов воспаления и кальцификации, разработанная конструкция требует дополнительного укрепления внешнего каркаса.

Исследование выполнено в рамках комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 года № 1144р).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): 56–528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141 (9): 139–596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. PMID: 31992061.

3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143 (8): 254–743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. PMID: 33501848.
4. Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeysens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016; 22 (1): 68–100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100. PMID: 26447530.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76 (25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. PMID: 33309175.
6. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2 (4): 427–430. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21. PMID: 23977618.
7. Elliott MB, Ginn B, Fukunishi T, Bedja D, Suresh A, Chen T et al. Regenerative and durable small-diameter graft as an arterial conduit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116 (26): 12710–12719. doi: 10.1073/pnas.1905966116. PMID: 31182572.
8. Kimicata M, Swamykumar P, Fisher JP. Extracellular Matrix for Small-Diameter Vascular Grafts. *Tissue Eng Part A*. 2020; 26 (23–24): 1388–1401. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0201. PMID: 33231135.
9. Matsushita H, Inoue T, Abdollahi S, Yeung E, Ong CS, Lui C et al. Corrugated nanofiber tissue-engineered vascular graft to prevent kinking for arteriovenous shunts in an ovine model. *JVS Vasc Sci*. 2020; 1: 100–108. doi: 10.1016/j.jvssci.2020.03.003. PMID: 34617042.
10. Matsuzaki Y, Ulziibayar A, Shoji T, Shinoka T. Heparin-Eluting Tissue-Engineered Bioabsorbable Vascular Grafts. *Applied Sciences*. 2021; 11 (10): 4563. doi: 10.3390/app11104563.
11. Aussel A, Thébaud NB, Bérard X, Brizzi V, Delmond S, Bareille R et al. Chitosan-based hydrogels for developing a small-diameter vascular graft: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Biomed Mater*. 2017; 12 (6): 065003. doi: 10.1088/1748-605X/aa78d0. PMID: 28604360.
12. Stowell CET, Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*. 2018; 173: 71–86. doi: 10.1016/j.biomaterials. PMID: 29772461.
13. Fernández-Colino A, Wolf F, Rütten S, Schmitz-Rode T, Rodríguez-Cabello JC, Jockenhoewel S, Mela P. Small caliber compliant vascular grafts based on elastin-like recombinamers for *in situ* tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 7: 340. doi: 10.3389/fbioe.2019.00340.
14. Shoji T, Shinoka T. Tissue engineered vascular grafts for pediatric cardiac surgery. *Transl Pediatr*. 2018; 7 (2): 188–195. doi: 10.21037/tp.2018.02.01. PMID: 29770300.
15. Ren X, Feng Y, Guo J, Wang H, Li Q, Yang J et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem Soc Rev*. 2015; 44 (15): 5680–5742. doi: 10.1039/c4cs00483c. PMID: 26023741.
16. Wissing TB, Bonito V, Bouten CVC, Smits AIPM. Biomaterial-driven *in situ* cardiovascular tissue engineering—a multi-disciplinary perspective. *NPJ Regen Med*. 2017; 2: 18. doi: 10.1038/s41536-017-0023-2. PMID: 29302354.
17. Song HG, Rumma RT, Ozaki CK, Edelman ER, Chen CS. Vascular Tissue Engineering: Progress, Challenges, and Clinical Promise. *Cell Stem Cell*. 2018; 22 (3): 340–354. doi: 10.1016/j.stem.2018.02.009. PMID: 29499152.
18. Malik S, Sundarrajan S, Hussain T, Nazir A, Ramakrishna S. Fabrication of Highly Oriented Cylindrical Polyacrylonitrile, Poly(lactide-co-glycolide), Polycaprolactone and Poly(vinyl acetate) Nanofibers for Vascular Graft Applications. *Polymers*. 2021; 13 (13): 2075. doi: 10.3390/polym13132075. PMID: 34202499.
19. Drews JD, Pepper VK, Best CA, Szafron JM, Cheatham JP, Yates AR et al. Spontaneous reversal of stenosis in tissue-engineered vascular grafts. *Sci Transl Med*. 2020; 12 (537): eaax6919. doi: 10.1126/scitranslmed.aax6919. PMID: 32238576.
20. Cui H, Zhu W, Huang Y, Liu C, Yu ZX, Nowicki M et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of 3D bioprinted small-diameter vasculature with smooth muscle and endothelium. *Biofabrication*. 2019; 12 (1): 015004. doi: 10.1088/1758-5090/ab402c. PMID: 31470437.
21. Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J et al. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Adv Healthc Mater*. 2018; 7 (15): e1701461. doi: 10.1002/adhm.201701461. PMID: 29732735.
22. Matsuzaki Y, Miyamoto S, Miyachi H, Iwaki R, Shoji T, Blum K et al. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft With Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021; 111 (4): 1234–1241. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.112. PMID: 32946845.
23. Matsuzaki Y, Iwaki R, Reinhardt JW, Chang YC, Miyamoto S, Kelly J et al. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater*. 2020; 115: 176–184. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.011. PMID: 32822820.
24. Fang S, Ellman DG, Andersen DC. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their *In Vivo* Evaluation in Large Animals and Humans. *Cells*. 2021; 10 (3): 713. doi: 10.3390/cells10030713. PMID: 33807009.
25. Jia W, Li M, Weng H, Gu G, Chen Z. Design and comprehensive assessment of a biomimetic tri-layer tubular scaffold via biodegradable polymers for vascular tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 110: 110717. doi: 10.1016/j.msec.2020.110717. PMID: 32204029.

26. Norouzi SK, Shamloo A. Bilayered heparinized vascular graft fabricated by combining electrospinning and freeze drying methods. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 94: 1067–1076. doi: 10.1016/j.msec.2018.10.016. PMID: 30423687.
27. Liu Yue, Jiang Ziyi, Li Jingjing, Meng Kai, Zhao Huijing. Cell co-culture and *in vivo* biocompatibility of poly(L-lactic caprolactone)/silk fibroin small-diameter artificial blood vessels[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2022; 26 (22): 3505–3513. doi: 10.12307/2022.278.
28. Yao W, Gu H, Hong T, Wang Y, Chen S, Mo X et al. A bi-layered tubular scaffold for effective anti-coagulant in vascular tissue engineering. *Materials & Design*. 2020; 194: 108943. doi: 10.1016/j.matdes.2020.108943.
29. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG et al. *In situ* vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemo-attractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (2): 25–36. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
30. Stowell CET, Li X, Matsunaga MH, Cockreham CB, Kelly KM, Cheatham J et al. Resorbable vascular grafts show rapid cellularization and degradation in the ovine carotid. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020; 14 (11): 1673–1684. doi: 10.1002/term.3128. PMID: 32893492.
31. Zhu T, Gu H, Ma W, Zhang Q, Du J, Chen S et al. A fabric reinforced small diameter tubular graft for rabbits' carotid artery defect. *Composites Part B: Engineering*. 2021; 225: 109274. doi: 10.1016/j.compositesb.2021.109274.
32. Антонова ЛВ, Севостьянова ВВ, Резцова МА, Кривкина ЕО, Кудрявцева ЮА, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Технология изготовления функционально активных биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием: пат. 2702239. Заявитель и патентообладатель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU); № 2019119912; заявл. 25.06.2019; опубл. 07.10.2019, бюл. № 28. Antonova LV, Sevostyanova VV, Rezvova MA, Krivkina EO, Kudryavtseva YuA, Barbarash OL, Barbarash LS. Manufacturing technology of functionally active biodegradable vascular prostheses of small diameter with drug coating: Pat. 2702239. Applicant and patentee Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases» (NII KPSSZ) (RU); No. 2019119912; dec. 06/25/2019; publ. 07.10.2019, bull. No. 28 [In Russ].
33. Abd El-Mohdy HL, Hegazy El-SA. Preparation of Polyvinyl Pyrrolidone-Based Hydrogels by Radiation-Induced Crosslinking with Potential Application as Wound Dressing. *Journal of Macromolecular Science, Part A*. 2008; 45 (12): 995–1002. doi: 10.1080/10601320802454128.
34. Godakanda, VU, Li H, Alquezar L, Zhao L, Zhu LM, de Silva R et al. Tunable drug release from blend poly (vinyl pyrrolidone)-ethyl cellulose nanofibers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019; 562: 172–179. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.035.
35. Антонова ЛВ, Резцова МА, Севостьянова ВВ, Ткаченко ВО, Глушкова ТВ, Акентьева ТН, Кудрявцева ЮА, Барбараш ЛС. Разработка технологии формирования атромбогенного лекарственного покрытия для биodeградируемых сосудистых протезов. *Современные технологии в медицине*. 2020; 12 (6): 6–14. Antonova LV, Rezvova MA, Sevostyanova VV, Tkachenko VO, Glushkova TV, Akent'eva TN, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS. Razrabotka tekhnologii formirovaniya atrombogenicnogo lekarstvennogo pokrytiya dlya biodegradiruemyykh sosudistykh protezov. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2020; 12 (6): 6–14.
36. Ahmed M, Hamilton G, Seifalian AM. The performance of a small-calibre graft for vascular reconstructions in a senescent sheep model. *Biomaterials*. 2014; 35 (33): 9033–9040.
37. Antonova LV, Mironov AV, Yuzhalin AE, Krivkina EO, Shabaev AR, Rezvova MA. et al. Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceutics*. 2020; 13: 101. doi: 10.3390/ph13050101.

Статья поступила в редакцию 13.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 13.04.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-94-101

БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

О.Р. Быстрова¹, Е.А. Стаханова¹, М.И. Ильчук¹, А.А. Улыбышева¹, О.Е. Гичкун^{1, 2},
Д.А. Сайдулаев¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

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

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

Фиброз является одной из причин потери аллотрансплантата почки, особенно в поздние сроки после трансплантации (частота встречаемости – до 65% через 2 года). Целью данного обзора литературы является анализ исследований, изучающих методы неинвазивного мониторинга развития фиброза почечного трансплантата.

Ключевые слова: фиброз, трансплантация почки, биомаркеры.

BIOMARKERS OF RENAL TRANSPLANT FIBROSIS

O.R. Bystrova¹, E.A. Stakhanova¹, M.I. Ilchuk¹, A.A. Ulybysheva¹, O.E. Gichkun^{1, 2},
D.A. Saydulaev¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Fibrosis is one of the causes of kidney allograft loss, especially late after transplantation (up to 65% incidence after 2 years). The purpose of this literature review is to analyze studies examining noninvasive monitoring techniques for renal graft fibrosis.

Keywords: fibrosis, kidney transplantation, biomarkers.

Фиброз аллотрансплантата почки – сложный, динамичный и неизбежный процесс, являющийся терминальной стадией большинства прогрессирующих заболеваний трансплантированных почек. Ряд исследований продемонстрировали, что прогрессирование интерстициального фиброза особенно заметно в первые часы после трансплантации (что может являться окном для терапевтического вмешательства) и может быть обнаружено у реципиентов почки даже с хорошей функцией трансплантата [1]. Фиброз может поражать все отделы почек, а именно тубулоинтерстиций, клубочки (гломерулосклероз) и сосуды (артерио- и артериолосклероз).

В почечных аллотрансплантатах интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия оцениваются совместно, поскольку эти два явления почти неизбежно возникают параллельно [2, 3]. Интерстициальный фиброз / тубулярная атрофия (ИФТА) (далее – фиброз аллотрансплантата почки) выявляются примерно

в 40% почечных аллотрансплантатов через 3–6 месяцев и увеличиваются примерно до 65% случаев через 2 года после трансплантации; характеризуются глубоким ремоделированием ткани почки, чрезмерным образованием/отложением внеклеточных фибриллярных клеток матрикса, что приводит к нарушению архитектуры ткани и микроперфузии, что, в свою очередь, снижает функцию трансплантата почки [4]. У пациентов, которые возвращаются на диализную терапию или нуждаются в ретрансплантации, наиболее частой причиной снижения функции аллотрансплантата является ИФТА, независимо от первичной причины развития фиброза нефротрансплантата. Степень фиброза влияет на функцию и выживаемость трансплантата почки [5].

Клиническое влияние ИФТА впервые описано в 2009 году [6]. В нескольких исследованиях было подчеркнута негативное влияние этого состояния на основные клинические исходы, также было высказано

Для корреспонденции: Быстрова Ольга Романовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (963) 757-08-91. E-mail: bystrova.olga@bk.ru

Corresponding author: Olga Bystrova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (963) 757-08-91. E-mail: bystrova.olga@bk.ru

но предположение, что ИФТА может быть связано с недостаточной иммуносупрессивной терапией и, как правило, предшествует хроническому Т-клеточному отторжению [7].

Новые молекулярные и патогенетические представления о биологических механизмах, связанных с фиброзом почечного трансплантата, дают возможность выявить новые потенциальные биомаркеры и выбрать новые, клинически ценные терапевтические мишени, что является основной целью исследований в нефрологии и трансплантации органов.

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА

Фиброз нативных почек и ИФТА в почечных аллотрансплантатах, вероятно, имеют общие механизмы и патофизиологию процесса. Однако развитие фиброза в аллотрансплантате почки – процесс многофакторный и может быть следствием предсуществующей патологии донорского органа, перенесенных кризов острого клеточного, антителоопосредованного (гуморального) или смешанного отторжений, сахарного диабета, ишемического и гипертонического повреждений трансплантата, хронической нефротоксичности, наличием цитомегаловирусной инфекции, а также количества проведенных биопсий почечного трансплантата [3].

На начальной стадии профиброзного процесса внутри трансплантата инициируется воспаление, являющееся неотъемлемой частью защитных механизмов организма в ответ на повреждение. Это явление на ранней стадии почечного фиброза потенциально обратимо. Однако если фиброз прогрессирует, белки внеклеточного матрикса претерпевают несколько биохимических модификаций, которые делают его необратимым [8].

В патогенезе развития ИФТА участвуют ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), гипоксия, острое клеточное отторжение и хроническое воспаление и др. Некоторые из этих путей частично индуцируются приемом иммуносупрессивной терапии [9–12].

В зависимости от этиологии повреждения почек тубулярные и клубочковые клетки продуцируют провоспалительные цитокины. Кроме того, воспалительные инфильтраты (включая нейтрофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) усиливают фиброзный процесс и, активируя эндотелиальные клетки перитубулярных капилляров, могут способствовать привлечению новых интерстициальных мононуклеарных клеток. Вслед за нейтрофилами макрофаги проникают в поврежденные ткани, фагоцитируют и секретируют фиброзные цитокины, приводящие к пролиферации фибробластов и миофибробластов, эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [5, 13], избыточному накоплению внеклеточного матрикса (ВКМ) и патологических белков, в норме не определяющих-

ся в почечной ткани [3, 14]. Макрофаги являются основным источником трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1), мощного хемоаттрактанта для клеток макрофагально-моноцитарного происхождения, которые играют главную роль в фиброзе аллотрансплантата почки [15].

Как сообщают Toki et al., в протокольной биопсии через один год после трансплантации количество инфильтрирующих макрофагов почечной паренхимы коррелировало с тяжестью почечной дисфункции через 1, 12 и 36 месяцев после трансплантации [16]. Интересно предположить, что оценка инфильтрации макрофагов при ранней биопсии почечного трансплантата может иметь значение для последующего прогноза функционирования трансплантированной почки.

До сих пор ведутся споры о дополнительных клетках-предшественниках миофибробластов, включая циркулирующие клетки, происходящие из костного мозга, или о переходе от макрофагов, эпителиальных или эндотелиальных клеток [17, 18]. В почках ЭМТ описывает переход и клеточную миграцию поляризованных клеток эпителиальных канальцев через базальную мембрану в аполярные мезенхимальные клетки в интерстиции. Мезенхимальные клетки способны активно секретировать компоненты внеклеточного матрикса – коллагены, фибронектин, что может способствовать образованию рубца [14, 19]. Доказательства ЭМТ убедительны в исследованиях, проведенных *in vitro*, но в исследования *in vivo* таких доказательств нет. Исследования на крысах показали, что ЭМТ участвует в развитии ИФТА, и он коррелирует с повышенным окислительным стрессом. Сообщалось также о корреляции ЭМТ через 3 месяца после трансплантации почки и поздними поражениями трансплантата, выражающимися в ИФТА, наблюдаемыми через 1 год после трансплантации [9, 20, 21].

Другими потенциальными продуцирующими внеклеточный матрикс клетками являются фиброциты, множество циркулирующих моноцитов костного мозга с фибробластоподобными свойствами, которые в присутствии профиброзных цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, дифференцируют и инфильтрируют паренхиму почек и участвуют в фиброгенезе [8].

Термин «окислительный стресс» обозначает повреждение, вызванное накоплением активных форм кислорода в клетках и тканях [22, 23]. Во время этого состояния клетки претерпевают глубокие функциональные и морфологические изменения: гиперэкспрессия мезенхимальных маркеров (виментин, α -актин гладких мышц, фибронектин), высвобождение матричной металлопептидазы (ММП) 9 и 2, усиление подвижности, снижение содержания цитокератина и E-кадгерина и изменения в гепарансульфатных протеогликанах (ГСПГ) [24, 25].

Наиболее распространенным ГСПГ в эпителиальных клетках почечных канальцев является синдекан-1, фактор, который способствует выживанию и восстановлению почечных канальцев после повреждения, а его уровень коррелирует с улучшением функции аллотрансплантата почки, подвергающегося повреждению. Этот фактор, по-видимому, регулируется несколькими факторами, включая гепараназу, эндо- β -d-глюкуронидазу, которые участвуют в патогенезе нескольких почечных заболеваний, особенно при диабетической нефропатии, и предполагается, что они причастны к патологии аллотрансплантата [26].

Токсичность нефротрансплантата, связанная с иммуносупрессивными препаратами, в частности ингибиторами кальциневрина, может спровоцировать окислительный стресс за счет разобщения митохондриальной системы окислительного фосфорилирования, опосредованной увеличением Ca^{++} [27–29]. Фиброзные изменения, вторичные по отношению к этим событиям, могут вызвать хроническую гипоксию трансплантата с активацией различных биохимических медиаторов, включая фактор, индуцируемый гипоксией, который активирует большое количество генов-мишеней, участвующих в поддержании гомеостаза во время гипоксии, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтин, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и PDGF [30].

Все эти события сопровождаются значительными морфологическими изменениями (включая архитектурные изменения почечных канальцев, апоптоз, дефекты прогрессирования клеточного цикла, разрежение микрососудов), ведущими к атрофии канальцев, состоянию, которое когда-либо ассоциировалось с фиброзом аллотрансплантата [31, 32].

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Инструментальные методы. В почечных аллотрансплантатах ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются двумя основными инструментальными методами оценки фиброза. Ультразвуковое измерение эластичности ткани (эластография) – подход, относительно хорошо зарекомендовавший себя в оценке фиброза печени, – было предложено для корреляции с фиброзом в аллотрансплантатах почки, однако ряд исследователей не обнаружили такой корреляции [33].

Эластография на основе МРТ является альтернативным подходом, но первые результаты исследования почечных аллотрансплантатов с фиброзом данным методом показали, что при фиброзе жесткость ткани почек изменяется гораздо меньше, чем в печени, что позволяет предположить, что эластография трансплантированных почек может быть не-

достаточно чувствительной для оценки фиброза [34]. В печени жесткость тканей значительно увеличивается при нарастании фиброза, тогда как данные о жесткости и биомеханических свойствах почек при различной степени фиброза отсутствуют.

Метод импульсно-волновой доплерометрии, при котором проводится количественная оценка кровотока (абсолютные показатели: максимальная скорость кровотока в систолу и конечная минимальная диастолическая скорость, относительные показатели: индекс резистентности и пульсационный индекс) в сосудах по кривой, отражающей спектр доплеровского сдвига частот, выполненный в посттрансплантационном периоде, имеет большое значение для прогнозирования исходов трансплантации почки [35, 36]. В исследовании М.И. Пыкова показано, что по мере прогрессирования ИФТА снижались функции трансплантата почки, что проявлялось в росте уровня протеинурии, креатинина в сыворотке крови и снижении скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$). При этом чем более выражены фибротические изменения, тем меньше показатели пиковой систолической и конечной диастолической скоростей, индекса резистентности и пульсационного индекса [37].

Морфологические методы исследования. На сегодняшний день наиболее точным методом визуализации и диагностики патологии нефротрансплантата является пункционная биопсия. Даже когда клиническая оценка убедительно указывает на конкретную причину дисфункции аллотрансплантата, биопсия все же необходима для уточнения степени и тяжести повреждения почечной ткани и выбора наиболее оптимальной тактики лечения [3, 20, 38]. В дополнение к биопсии «по показаниям» некоторые центры выполняют биопсию «по протоколу» для выявления субклинических хронических патологий и отслеживания динамики прогрессирования фиброза почек, в частности, при его количественной оценке [5].

Servais et al. продемонстрировали, что биопсии трансплантата почки, полученные в день 0 и через 3 и 12 месяцев, показали быстрое прогрессирование ИФТА с 19 до 27% на 3-м месяце и 32% на 12-м месяце после трансплантации почки [39]. Уровень креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации играли ограниченную клиническую роль в оценке гистопатологических изменений трансплантата.

Биопсия почки является инвазивным методом диагностики патологии трансплантата, кроме того, данная процедура требует госпитализации и нахождения пациента в стационаре. Как и любая инвазивная процедура, биопсия почки также имеет ряд осложнений, поэтому крайне необходимы неинвазивные, чувствительные и этиологически специфичные

биомаркеры для диагностики патологических процессов в трансплантированной почке [40].

Биомаркеры фиброза трансплантированной почки. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, отражать степень и динамику лечения фиброза почки, быть более чувствительным, чем установленные другие методы диагностики и визуализации [41, 42]. Важно отметить, что в настоящее время ни один из выявленных маркеров не является специфичным для фиброза трансплантированной почки, а скорее, может отражать другие процессы, происходящие в организме [43].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) – цитокин, участвующий в инициации различных процессов в клетках (регуляция клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток, приводит к синтезу миофибробластами белков внеклеточного матрикса), является главным посредником в развитии фиброза почек за счет активации сигнального пути ЭМТ [1, 30, 44]. Наибольшее биологическое и патологическое действие имеет одна из трех основных изоформ – TGF- β 1 [45].

Анализ литературы в области патогенетической значимости TGF- β в развитии фиброза почек показал, что при повреждении ткани почки различного генеза происходит гиперактивация TGF- β с помощью сигнальных путей [23, 45, 46]. Вероятно, экспрессия TGF- β может обладать прогностической значимостью при оценке выживаемости трансплантата почки [47]. Ген TGF- β обладает значительным полиморфизмом, который предположительно может служить причиной генетически детерминированной активности цитокина и его связи с различными заболеваниями. Высокопродукующий генотип TGF- β 1 в сочетании с другими цитокинами является фактором риска развития хронической нефропатии трансплантата. [48, 49].

В эксперименте показано, что терапия антителами против TGF- β у крыс снижает хроническое отторжение [50], а микофеноловая кислота может задерживать фиброз аллотрансплантата, подавляя эффекты TGF- β [51]. Ингибирование TGF- β не лишено потенциальных серьезных побочных эффектов: во-первых, TGF- β является супрессором опухоли, и его ингибирование может ускорить прогрессирование опухоли [52]. Продемонстрирована *in vivo* модуляция эффектов циклоспорина путем изменения уровней TGF- β , что частично опосредует полезные и нежелательные действия циклоспорина [53].

Галектин-3. Механизм действия галектина-3 (семейство β -галактозидсвязывающих белков) может быть различным в зависимости от его локализации: внутри клетки он позволяет защитить клетки от апоптоза, вне клетки его действие, напротив, способствует гибели клеток [54]. Установлено, что в месте повреждения галектин-3 секретируется во внекле-

точное пространство, стимулируя процесс фиброза через активацию и пролиферацию фибробластов, находящихся в покое. Появляются новые исследования связи галектина-3 с риском развития дисфункции трансплантата почки в отдаленные сроки после трансплантации [55, 56]. На основе ретроспективного анализа было показано, что уровни галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки были повышены и независимо связаны с высоким риском потери трансплантата на поздних сроках, результаты не зависели от характеристики донора, реципиента и трансплантата, включая СКФ [21]. Вопрос о том, может ли терапия, нацеленная на галектин-3, представлять новые возможности для снижения риска потери трансплантата почки, требует дальнейших исследований. Реципиенты, имеющие высокий уровень галектина-3, высокое систолическое артериальное давление (≥ 140 мм рт. ст.) и/или курение в анамнезе, имеют особенно высокий риск потери трансплантата почки [21].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF). В семействе факторов роста тромбоцитов (PDGF) три изоформы – PDGF-B, -C и -D, а также оба рецептора (a и b) вовлечены в механизмы развития фиброза почек [57, 58]. В исследовании E.M. Buhl et al. показывают физиологическую передачу сигналов PDGFR- β в почечных мезенхимальных клетках как важную для нормального развития почек. Активации PDGFR- β было достаточно для запуска прогрессирующего почечного фиброза, и это создало уникальную модель, позволяющую специально изучать последствия, обратимость и терапевтические вмешательства при почечном фиброзе независимо от воспаления, гипертензии или повреждения эпителия или эндотелия [59].

Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) – мощные ангиогенные факторы, которые продуцируются макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, эндотелиальными и другими клетками [60]. Они участвуют в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы [61].

Воспаление играет решающую роль в возникновении и развитии почечного фиброза. Передача сигналов через фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)-C, VEGF-D и рецептор VEGF (VEGFR)-3 является центральным молекулярным механизмом лимфангиогенеза. TGF- β индуцирует перитонеальный фиброз в связи с перитонеальным диализом, а также индуцирует перитонеальный неоангиогенез посредством взаимодействия с VEGF-A. С другой стороны, TGF- β оказывает прямое ингибирующее действие на рост лимфатических эндотелиальных клеток. Hiroshi Kinashi предложил возможный механизм пути TGF- β – VEGF-C, при котором TGF- β

способствует продукции VEGF-C в эпителиальных клетках канальцев, макрофагах и мезотелиальных клетках, что приводит к лимфангиогенезу при почечном и перитонеальном фиброзе. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) также участвует в ассоциированном с фиброзом почечном лимфангиогенезе посредством взаимодействия с VEGF-C, частично путем опосредования передачи сигналов TGF- β . Дальнейшее выяснение механизма может привести к разработке новых терапевтических стратегий для лечения фиброзных заболеваний [62].

Ying Zhang и коллеги предположили, что существует тесная связь между макрофагами и лимфатическими эндотелиальными клетками-предшественниками при почечном фиброзе. В исследовании продемонстрировали, что лимфангиогенез положительно коррелирует со степенью фиброза и инфильтрацией макрофагами. По сравнению с покоящимися макрофагами и альтернативно активированными макрофагами классически активированные макрофаги преимущественно трансдифференцировались в LEC *in vivo* и *in vitro*. VEGF-C дополнительно усиливал поляризацию и трансдифференцировку макрофагов M1 в LEC путем активации VEGFR3. Было высказано предположение, что активация пути VEGF-C/VEGFR3 подавляет аутофагию макрофагов и впоследствии регулирует фенотип макрофагов. Индукция аутофагии в макрофагах рапамицином снижала поляризацию макрофагов M1 и дифференцировку в LEC. Эти результаты свидетельствуют о том, что макрофаги M1 способствуют лимфангиогенезу и способствуют новообразованию лимфатических сосудов в микроокружении почечного фиброза [63].

МикроРНК. Отдельную группу сигнальных молекул, рассматриваемых в качестве перспективных кандидатов на роль биомаркеров посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки, составляют микроРНК – малые некодирующие РНК (от 18 до 25 нуклеотидов), регулирующие экспрессию генов и играющие важную роль в регуляции функций как здоровых, так и поврежденных клеток [64, 65]. Исследований, посвященных изучению роли и диагностической значимости микроРНК при развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки, в настоящее время опубликовано крайне мало. При этом появляются новые данные о функциях известных на данный момент молекул микроРНК, например, miR-144 демонстрирует вовлеченность в каскад процессов, формирующих синдром облитерирующего бронхиолита у реципиентов легких [66]; повышение экспрессии miR-155 ассоциировано с дисфункцией легочного и почечного трансплантата [67, 68]; показана связь уровня miR-21, -122 у реципиентов солидных органов с отдаленными результатами трансплантации [69].

Показано, что miR-21 [70], miR-214 [71] и miR-192 [72] являются профибротическими, тогда как семейства miR-29 [73], miR-200b [74] и miR-30e [75] являются антифибротическими. Было высказано предположение, что большинство miR нацелены на передачу сигналов TGF- β , экспрессию коллагена или метаболические пути. Пути TGF- β /Smad3 играют важную роль в развитии фиброза. При повреждении нефронов активируется передача сигналов TGF- β , тем самым происходит стимуляция рецептора TGF- β 1, который затем активирует путь Smad3. В контексте фиброза почки Smad3 является патогенным, тогда как Smad7 является защитным. MiR-433 является важным компонентом путей TGF- β /Smad3, создает петлю положительной обратной связи и усиливает передачу сигналов TGF- β /Smad3. *In vitro* и *in vivo* экспрессия miR-433 регулирует развитие фиброза, который в свою очередь индуцируется TGF- β 1, за счет усиления антиэнзимного ингибитора Azin1, который является важным регулятором синтеза полиаминов [76]. Chung et al. сообщили, что miR-192 опосредует TGF- β /Smad3-управляемый фиброз почки [72]. Требуется дальнейшее изучение биологических функций микроРНК и профиля их экспрессии для возможного использования в клинической практике в качестве потенциального предиктора осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск неинвазивного метода выявления фиброза до развития необратимых осложнений в трансплантационной почке является важной задачей в трансплантологии. В рамках разработки неинвазивных методов диагностики фиброза аллотрансплантационной почки можно выделить три потенциальных биомаркера, участвующих в развитии патологии почечного трансплантата: TGF- β , галектин-3, микроРНК, которые представляют новые возможности для диагностики и открывают новые терапевтические цели.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation*. 2004; 78 (3): 434–441.
2. Stolyarevich ES, Tomilina NA. Understanding evolution on the causes of late renal allograft dysfunction. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 113–115.
3. Granata S, Benedetti C, Gambaro G, Zaza G. Kidney allograft fibrosis: what we learned from latest translational

- research studies. *Journal of Nephrology*. 2020; 33 (6): 1201–1211.
4. Boor P, Floege J. Renal allograft fibrosis: Biology and therapeutic targets. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15 (4): 863–886.
 5. Saritas T, Kramann R. Kidney Allograft Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Transplantation*. 2021; 105 (10): e114–e130.
 6. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant*. 2010; 10 (9): 2066–2073.
 7. Modena BD, Kurian SM, Gaber LW, Waalen J, Su AI, Gelbart T et al. Gene Expression in Biopsies of Acute Rejection and Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy Reveals Highly Shared Mechanisms That Correlate With Worse Long-Term Outcomes. *Am J Transplant*. 2016; 16 (7): 1982–1998.
 8. Shao DD, Suresh R, Vakil V, Gomer RH, Pilling D. Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol*. 2008; 83 (6): 1323–1333.
 9. Bontha SV, Maluf DG, Archer KJ, Dumur CI, Dozmorov MG, King AL et al. Effects of DNA Methylation on Progression to Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Renal Allograft Biopsies: A Multi-Omics Approach. *Am J Transplant*. 2017; 17 (12): 3060–3075.
 10. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, Dadafarin S, Dihazi H, Müller G, Goligorsky MS. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. *Kidney Int*. 2017; 92 (3): 558–568.
 11. Melk A, Schmidt BM, Vongwiwatana A, Rayner DC, Halloran PF. Increased expression of senescence-associated cell cycle inhibitor p16INK4a in deteriorating renal transplants and diseased native kidney. *Am J Transplant*. 2005; 5 (6): 1375–1382.
 12. Rosenberger C, Eckardt KU. Oxygenation of the Transplanted Kidney. *Semin Nephrol*. 2019; 39 (6): 554–566.
 13. Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Rutili G et al. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation*. 1994; 57 (2): 211–217.
 14. Sun YB, Qu X, Caruana G, Li J. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis. *Differentiation*. 2016; 92 (3): 102–107.
 15. Nikolic-Paterson DJ, Wang S, Lan HY. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms. *Kidney Int Suppl*. 2014; 4 (1): 34–38.
 16. Toki D, Zhang W, Hor KL, Liuwantara D, Alexander SI, Yi Z et al. The role of macrophages in the development of human renal allograft fibrosis in the first year after transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14 (9): 2126–2136.
 17. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res*. 2005; 97 (6): 512–523.
 18. Goodall KJ, Poon IK, Phipps S, Hulett MD. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e109596.
 19. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, Machado F, Fleig S, Bondzie PA et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2015; 16 (1): 51–66.
 20. Quaglia M, Merlotti G, Guglielmetti G, Castellano G, Cantaluppi V. Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5404.
 21. Sotomayor CG, Te Velde-Keyzer CA, Diepstra A, van Londen M, Pol RA, Post A et al. Galectin-3 and Risk of Late Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: A 10-year Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2021; 105 (5): 1106–1115.
 22. Djamali A. Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293 (2): F445–455.
 23. Göttmann U, Oltersdorf J, Schaub M, Knoll T, Back WE, van der Woude FJ et al. Oxidative stress in chronic renal allograft nephropathy in rats: effects of long-term treatment with carvedilol, BM 91.0228, or alpha-tocopherol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 42 (3): 442–450.
 24. Celie JW, Rutjes NW, Keuning ED, Soininen R, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T et al. Subendothelial heparan sulfate proteoglycans become major L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1 ligands upon renal ischemia/reperfusion. *Am J Pathol*. 2007; 170 (6): 1865–1878.
 25. Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2012; 347 (1): 103–116.
 26. Garsen M, Rops ALWMM, Rabelink TJ, Berden JHM, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (1): 49–55.
 27. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF et al. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 253.
 28. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015; 5 (2): 52.
 29. Bedi S, Vidyasagar A, Djamali A. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22 (1): 1–5.
 30. Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res*. 2016; 365 (3): 591–605.
 31. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7 (12): 684–696.
 32. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010; 16 (5): 535–543.
 33. Desvignes C, Dabadie A, Aschero A, Ruocco A, Garaix F, Daniel L et al. Technical feasibility and correlations between shear-wave elastography and histology in kidney fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2021; 51 (10): 1879–1888.
 34. Ma MK, Law HK, Tse KS, Chan KW, Chan GC, Yap DY et al. Non-invasive assessment of kidney allograft fibrosis with shear wave elastography: A radiological-pa-

- thological correlation analysis. *Int J Urol*. 2018; 25 (5): 450–455.
35. McArthur C, Geddes CC, Baxter GM. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology*. 2011; 259 (1): 278–285.
36. Полеишук ЛА. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006; 8 (3): 225–231. Poleishchuk LA. Kharakteristika pochechnoy gemodinamiki u detey s zabolevaniyami почек (obzor literatury). *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8 (3): 225–231.
37. Пыков МИ, Этков ДБ, Васильев КГ, Кушнир БЛ, Мартыненко АВ. Параметры гемодинамики почечного трансплантата с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии в отдаленном посттрансплантационном периоде у детей. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2021; 21 (4): 138–154. Pykov MI, Etkov DB, Vasil'yev KG, Kushnir BL, Martynenkova AV. Parametry gemodinamiki pochechnogo transplantata s raznoy stepen'yu interstitsial'nogo fibroza i tubulyarnoy atrofii v otдалennom posttransplantatsionnom periode u detey. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2021; 21 (4): 138–154.
38. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney fibrosis: origins and interventions. *Transplantation*. 2017; 101 (4): 713–726.
39. Servais A, Meas-Yedid V, Noël LH, Martinez F, Panterne C, Kreis H et al. Interstitial fibrosis evolution on early sequential screening renal allograft biopsies using quantitative image analysis. *Am J Transplant*. 2011; 11 (7): 1456–1463.
40. Vahed SZ, Samadi N, Ardalan M. Transplantation diagnosis of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft implementation of MicroRNAs. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2014; 8 (1): 4–12.
41. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014; 7 (1): 1–4.
42. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of acute rejection of renal allografts. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010; 15: 35–41.
43. Saritas T, Kramann R. Kidney allograft fibrosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Transplantation*. 2021; 105 (10): e114–e130.
44. Nankivell BJ, P'Ng ChH, O'Connell PhJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. *Transplantation*. 2016; 100 (8): 1723–1731.
45. Manfro RC, Aquino-Dias EC, Joelsons G, Nogare AL, Carpio VN, Gonçalves LF. Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1869–1874.
46. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2532. doi: 10.3390/ijms19092532.
47. Nikolova PN, Ivanova MI, Mihailova S, Mihaylova A, Baltadjieva D, Simeonov PL et al. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – Impact of TGF- β 1, TNF- α and IL-6 on graft outcome. *Transplant immunology*. 2008; 18 (4): 344–348.
48. Mu HJ, Xie P, Chen JY, Gao F, Zou J, Zhang J, Zhang B. Association of TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphism with acute rejection and infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2014; 28 (9): 1016–1024.
49. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Мещеряков СВ, Шевченко ОП. Роль полиморфизма гена трансформирующего фактора роста β 1 в развитии осложнений после трансплантации солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 180–185. Kurabekova RM, Gichkun OE, Meshcheryakov SV, Shevchenko OP. Rol' polimorfizma gena transformiruyushchego faktora rosta β 1 v razvitii oslozhneniy posle transplantatsii solidnykh organov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 23 (3): 180–185.
50. Guan Q, Li S, Gao S, Chen H, Nguan CY, Du C. Reduction of chronic rejection of renal allografts by anti-transforming growth factor- β antibody therapy in a rat model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305 (2): F199–207.
51. Djamali A, Vidyasagar A, Yagci G, Huang LJ, Reese S. Mycophenolic acid may delay allograft fibrosis by inhibiting transforming growth factor-beta1-induced activation of Nox-2 through the nuclear factor-kappaB pathway. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 387–393.
52. Garber K. Companies waver in efforts to target transforming growth factor beta in cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101: 1664–1667.
53. Khanna AK, Cairns VR, Becker CG, Hosenpud JD. Transforming growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the *in vivo* effects of cyclosporine: Demonstration of a direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. *Transplantation*. 1999; 67: 882–889.
54. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Гичкун ОЕ, Можейко НП, Стаханова ЕА, Кван ВС и др. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 145–150. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, Mozheyko NP, Stakhanova EA, Kvan VS i dr. Galektin-3 pri ottorzhении i fibroze transplantirovannogo serdtsa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019; 21 (3): 145–150.
55. Chen SC, Kuo PL. The role of galectin-3 in the kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (4): 565.
56. Gyamdzhyan KA, Kukes VG, Maksimov ML. Clinical value of determining galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Medical Council. Remedum*. 2017; 7: 63–68.
57. Ostendorf T, Eitner F, Floege J. The PDGF family in renal fibrosis. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2012; 27: 1041–1050.

58. Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29 (Suppl 1): I45–I54.
59. Ortiz A. PDGFR- β and kidney fibrosis. *EMBO Mol Med*. 2020; 12 (3): e11729. doi: 10.15252/emmm.201911729.
60. Киселева ЕП, Крылов АВ, Старикова ЭА, Кузнецова СА. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. *Успехи современной биологии*. 2009; 129 (4): 1–12. Kiseleva YeP, Krylov AV, Starikova EA, Kuznetsova SA. Faktor rosta sosudistogo endoteliya i immunnaya sistema. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2009; 129 (4): 1–12.
61. Taimah Z, Loughran J, Birks EJ, Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2013; 10: 519–530.
62. Kinashi H, Ito Y, Sun T, Katsuno T, Takei Y. Roles of the TGF- β –VEGF-C Pathway in Fibrosis-Related Lymphangiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2487. doi: 10.3390/ijms19092487.
63. Zhang Y, Zhang C, Li L, Liang X, Cheng P, Li Q et al. Lymphangiogenesis in renal fibrosis arises from macrophages via VEGF-C/VEGFR3-dependent autophagy and polarization. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (1): 109. doi: 10.1038/s41419-020-03385-x.
64. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev*. 2011; 91 (3): 827–887.
65. Shevchenko O., Sharapchenko S., Gichkun O., Velikiy D., Tsirulnikova O., Gautier S. et al. Mir-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transplant International*. 2021; 3 (9): 1733–1739.
66. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al. Diagnostic value of serum miR-144-3p for the detection of acute cellular rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (2): 137–147.
67. Budding K, Rossato M, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, Radstake TRDJ, Otten HG. Serum miRNAs as potential biomarkers for the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transpl Immunol*. 2017; 42: 1–4. doi: 10.1016/j.trim.2017.04.002.
68. Liang J, Tang Y, Liu Z, Wang X, Tang L, Zou Z et al. Increased expression of miR-155 correlates with abnormal allograft status in solid organ transplant patients and rat kidney transplantation model. *Life Sci*. 2019; 227: 51–57.
69. Prokop JW, May T, Strong K, Bilinovich SM, Bupp C, Rajasekaran S et al. Genome sequencing in the clinic: the past, present, and future of genomic medicine. *Physiol Genomics*. 2018; 50 (8): 563–579.
70. Chau BN, Xin C, Hartner J, Ren S, Castano AP, Linn G et al. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med*. 2012; 4 (121): 121ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3003205.
71. Denby L, Ramdas V, Lu R, Conway BR, Grant JS, Dickinson B et al. MicroRNA-214 antagonism protects against renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (1): 65–80.
72. Chung AC, Huang XR, Meng X, Lan HY. MiR-192 mediates TGFbeta/Smad3-driven renal fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 21: 1317–1325.
73. Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman-Edelstein M et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (2): 252–265.
74. Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H et al. miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis. *PLoS One*. 2010; 5 (10): e13614. doi: 10.1371/journal.pone.0013614.
75. Jiang L, Qiu W, Zhou Y, Wen P, Fang L, Cao H et al. A microRNA-30e/mitochondrial uncoupling protein 2 axis mediates TGF- β 1-induced tubular epithelial cell extracellular matrix production and kidney fibrosis. *Kidney Int*. 2013; 84 (2): 285–296.
76. Li R, Chung AC, Dong Y, Yang W, Zhong X, Lan HY. The microRNA miR-433 promotes renal fibrosis by amplifying the TGF- β /Smad3-Azin1 pathway. *Kidney Int*. 2013; 84 (6): 1129–1144.

Статья поступила в редакцию 29.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 29.06.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-102-110

ЭВОЛЮЦИЯ ДОНОРСТВА ПЕЧЕНИ В МОСКВЕ. ДВИЖЕНИЕ В НАПРАВЛЕНИИ РАСШИРЕННЫХ КРИТЕРИЕВ ДОНОРСТВА

М.Г. Минина^{1, 2}, Д.В. Воронов¹, Э.А. Тенчурина¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

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

Цель исследования – изучить эволюцию и тренды развития донорства печени в городе Москве, уделив особое внимание расширению критериев селекции доноров печени для трансплантации. **Материалы и методы.** В исследование включены 1548 эффективных доноров в период с 1 января 2012-го по 31 декабря 2020 года. Представлены их базовые характеристики – возраст, причина смерти. Изучены динамика изменения возрастных групп доноров и динамика числа доноров печени в возрасте 60 лет и старше. Оценено влияние расширения критериев селекции доноров печени на динамику числа трансплантаций и движения пациентов в листе ожидания. **Результаты.** За исследуемый период выявлен рост числа эффективных доноров печени в Москве в 4,7 раза. Средний возраст эффективных доноров печени увеличился с 37,1 в 2012 г. до 48,8 в 2020 г. Отмечается абсолютное преобладание доноров, умерших вследствие нарушения мозгового кровообращения, относительно доноров, умерших вследствие травматических причин, 83,4% vs 16,6% соответственно. С 2016 г. наблюдается прогрессивный рост доноров печени 60 лет и старше; в 2020 г. число таких доноров достигло 39 человек, что составило 13,6% от общего пула эффективных доноров. Прогрессивный рост количества трансплантаций печени значительно повлиял на движение пациентов в листе ожидания. В 2012 г. показатель числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания составлял 25,2%, к 2020 г. его рост достиг значения 86,6%. **Заключение.** Результаты обоснованно свидетельствуют о росте донорства и трансплантации печени в Москве. Сопоставление отечественных данных с ведущими зарубежными донорскими программами показывает, что тренды изменения донорского пула в контексте повышения возраста, включая доноров 60 лет и старше, смещения причин смерти доноров в сторону сосудистых заболеваний мозга аналогичны. Общее повышение донорской активности и расширение критериев доноров печени способствовали повышению показателя числа трансплантаций, выполняемых на 100 пациентов из листа ожидания, что, в свою очередь, вызвало снижение сроков ожидания донорского органа и повысило интенсивность движения пациентов в листе ожидания.

Ключевые слова: эффективные доноры печени, характеристики донорского пула, расширенные критерии донорства органов.

EVOLUTION OF LIVER DONATION IN MOSCOW. MOVEMENT TOWARDS EXPANDED DONOR SELECTION CRITERIA

M.G. Minina^{1, 2}, D.V. Voronov¹, E.A. Tenchurina¹

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

The **objective** of the study was to investigate the evolution and trends in liver donation in the city of Moscow, with special focus on the expansion of liver donor selection criteria for transplantation. **Materials and methods.** The study included 1,548 effective donors (EDs) in the period from January 1, 2012 to December 31, 2020. Their basic characteristics – age and cause of death – are presented. The dynamics of changes in the age groups of donors

Для корреспонденции: Тенчурина Эльмира Анвяровна. Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. Тел. (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

Corresponding autor: Elmira Tenchurina. Address: 5, Vtoroy Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: (967) 113-87-64. E-mail: arimle@inbox.ru

and the dynamics of the number of ≥ 60 -year-old liver donors were studied. The influence of expanded liver donor selection criteria over the dynamics of the number of transplant surgeries and patient flow on the waiting list was assessed. **Results.** During the study period, the number of effective liver donors (ELDs) in Moscow increased 4.7-fold. The average age of ELDs increased from 37.1 in 2012 to 48.8 in 2020. There was an absolute prevalence of donors who died from cerebrovascular accident compared with donors who died from traumatic causes, 83.4% vs 16.6%, respectively. Since 2016, there has been a progressive increase in ≥ 60 -year-old liver donors; the number of such donors in 2020 reached 39, accounting for 13.6% of the total pool of EDs. The progressive growth in the number of liver transplants has significantly influenced patient movement on the waiting list. In 2012, there was a 25.2% increase in the number of liver transplants per 100 patients on the waiting list; by 2020, it had reached 86.6%. **Conclusion.** The results reasonably indicate an increase in liver donation and liver transplantation (LTx) in Moscow. Comparison of Russian data with those of leading foreign donor programs shows that the trends in the donor pool in the context of older age, including ≥ 60 -year-old donors, and shifting causes of donor death towards cerebrovascular diseases are similar. An overall increase in donor activity and expansion of liver donor criteria contributed to an increase in the number of transplants performed per 100 patients on the waiting list, which, in turn, reduced the waiting time for a donor organ and increased the intensity of patient flow on the waiting list.

Keywords: effective liver donors, donor pool characteristics, expanded organ donation criteria.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) на сегодняшний день рассматривается как стандартный метод лечения пациентов с терминальной печеночной недостаточностью любой этиологии в острой или хронической стадии заболевания. В мире ежегодно выполняется более 80 000 операций трансплантации печени. Выживаемость после трансплантации печени значительно улучшилась за последние 25 лет, составив 96 и 71% в течение 1-го года и 10 лет после трансплантации соответственно. Среди наиболее частых нозологий пациентов, которым выполняется трансплантация печени, отмечаются цирроз печени – 57,0%, первичные и вторичные (метастатические) раки печени – 15,0%, холестатические заболевания печени – 10,0%, острая печеночная недостаточность – 8,0% [1, 2].

По данным Eurotransplant, в 2020 г. в активном листе ожидания на трансплантацию печени находились 1481 человек, при этом число регистраций новых кандидатов составило 2446. За этот же период времени выполнено 1323 трансплантации печени от посмертных доноров [3]. В листе ожидания на трансплантацию печени в РФ в 2020 г. состояло 2237 реципиентов, при этом число трансплантаций составило 559 [4].

В Москве в 2020 г. изъятия органов были выполнены у 263 эффективных доноров, в том числе у 187 из них печень была использована для трансплантации (72,6%). С учетом повышения среднего возраста эффективных доноров органов очевидно, что столь высокий удельный вес эксплантаций донорской печени связан с расширением критериев селекции доноров печени. В публикациях отечественных авторов практически не исследуется вопрос использования доноров с расширенными критериями при трансплантации печени. Встречаются единичные публикации, преимущественно посвященные морфологической

оценке донорской печени с целью ее пригодности для трансплантации, без учета медико-эпидемиологических и клинических характеристик донора [5, 6]. Целью данного исследования является изучение эволюции донорства печени в Москве, регионе с наибольшей донорской активностью в России, анализ медико-эпидемиологических характеристик доноров и выявление доноров, отвечающих расширенным критериям донорства печени, согласно определениям ведущих мировых донорских программ [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1548 эффективных доноров (ЭД) органов, из которых 946 (61,1%) составили ЭД печени в период с 1 января 2012-го по 31 декабря 2020 года. Исследованы популяционные характеристики ЭД печени – показатели среднего возраста доноров, удельный вес (%) нозологических форм – причин смерти доноров, динамика численности возрастных групп доноров с учетом наиболее распространенного критерия расширения донорского пула – возраста доноров 60 и более лет. Впервые в популяционных расчетах использован показатель числа трансплантаций на 100 реципиентов листа ожидания и исследована его динамика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2012-го по 2020 год в Москве в 4,7 раза увеличилось число ЭД печени [4, 7]. Сопоставление абсолютного количества ЭД печени и соотношения ЭД печени/общего числа ЭД, выраженного в %, показывает, что, в период с 2012-го по 2016 г. прирост в общем количестве ЭД составил 124,7%, при этом удельный вес использования донорского пула для трансплантации печени находился на уровне менее 60,0%, практически не изменившись с 2012 г. С 2017-го по 2019 г. сохранялся аналогичный уровень использования донорского пула для трансплантации

печени, не превышая 63,26% в 2019 году, несмотря на прирост в общем количестве ЭД за указанный период в 39,3%. И только в период с 2019-го по 2020 г. за 1 год мы видим увеличение активности использования донорского пула для трансплантации печени на 9,72%, при этом за предшествующие 7 лет (2012–2019 гг.) активность в использовании печени увеличилась на сопоставимые 10,49% (рис. 1). Представленные сведения свидетельствуют о медленном принятии программами трансплантации печени в Москве критериев расширения пригодности донорской печени для трансплантации и вследствие этого неполного использования прогрессивно увеличивавшегося донорского ресурса.

По данным ONT (Organización Nacional de Trasplantes, Национальной организации по трансплантации Испании), за аналогичный период времени среди всех предложенных доноров, как со смертью головного мозга (СМ), так и асистолических (АСД), удельный вес случаев эксплантации печени находился на уровне 90,0%, при этом доля трансплантатов печени пересаженных не превышала 70,0% в условиях активного роста использования АСД, наблюдающегося с 2015 г. [8]. Как представлено на рис. 1, в Москве эффективность использования донорского пула для трансплантации печени в 2020 г. составила сопоставимые 73,46%. Важно отметить, что подобный уровень эффективности использования донорского ресурса в отношении печени достигнут впервые в Москве, и на наш взгляд, это связано с устойчивостью и эффективностью работы организационной системы донорства органов для трансплантации в Москве и накоплением необходимого опыта программами трансплантации печени, необходимого

для работы с донорами, имеющими расширенные критерии.

Возраст донора является одним из конвенциональных факторов, учитываемых при оценке как стандартных доноров печени, так и доноров с расширенными критериями. Помимо возраста к конвенциональным факторам оценки доноров печени также относятся повышенные уровни ферментов печени в крови, нестабильность гемодинамики, включая остановку кровообращения у доноров со СМ, анамнез злоупотребления алкоголем, гипернатриемия, стеатоз печени [9]. С позиции расширения донорских критериев трансплантации печени возраст донора, безусловно, релевантный фактор. Судя по данным, представленным крупнейшими донорскими организациями мира, возраст доноров печени с годами постепенно, но неуклонно увеличивается. В США в 1994 г. только 20% доноров печени были старше 50 лет, на сегодняшний день этот показатель удвоился [10]. Ежегодное число доноров печени старше 65 лет, по данным UNOS, увеличилось в США в 14 раз за период с 1991-го по 2001 г., и по данным ELTR (Европейского регистра по трансплантации печени), удельный вес доноров старше 60 лет увеличился в 10 раз, с 2 до 20% [11]. Средний возраст доноров печени в нашем исследовании также повышается, с 37,1 года в 2012 г. до 48,8 в 2020 г. (рис. 2). Представленный выше анализ зарубежных данных показывает, что повышение среднего возраста доноров определяется количеством ЭД печени старше 60 лет. По данным ONT, за период с 2012-го по 2020 г. возрастной состав донорского пула практически не изменился, менее 10% составляют доноры до 18 лет и диапазона 18–29 лет, 10–12% приходится

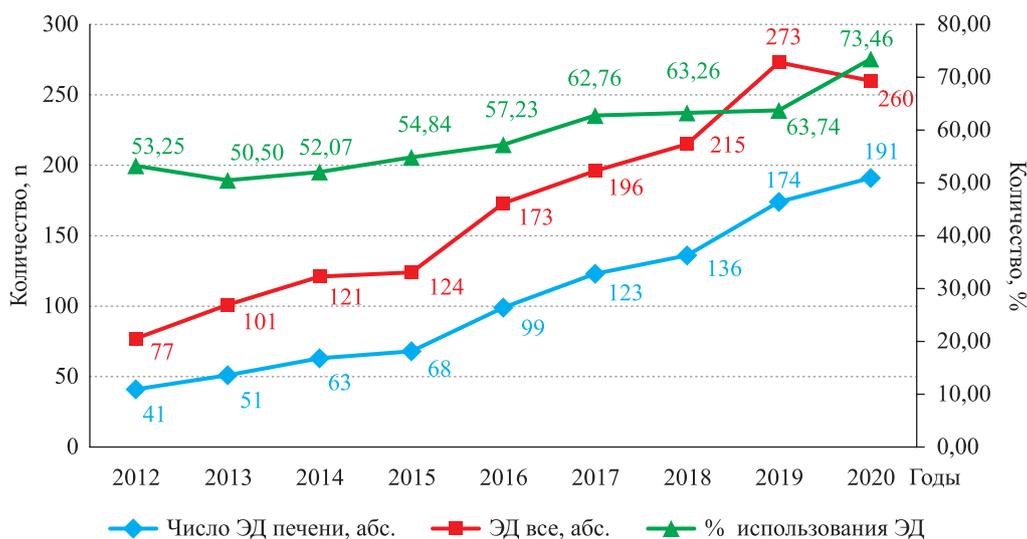


Рис. 1. Динамика общего числа ЭД, ЭД печени и соотношения ЭД печени/общее число ЭД (%) в 2012–2020 гг.

Fig. 1. Dynamics of the total number of effective donors (ED), total number of effective liver donors (ELD) and the ED/ELD ratio (%) in 2012–2020

на доноров возраста 30–44 лет, и вполне равные доли приходится на так называемых доноров старшего возраста – 30,5% на возраст 45–59 лет, 24,7% – на возраст 60–69 лет, 26,4% – на доноров возраста 70 и более лет [8].

На рис. 3 представлены в процентах возрастные группы ЭД печени в динамике в за период 2012–2020 гг. В сравнении с аналогичными данными ОНТ, описанными выше, в отечественной практике донорства печени проявляются следующие возрастные тенденции – наиболее молодая возрастная группа доноров 18–29 лет прогрессивно снижается – от 37,5% в 2012 г. до 6,3% в 2020 г., еще одна группа доноров молодого возраста 30–39 лет за весь период исследования остается достаточно стабильной, в пределах 20,0–24,0%, аналогичная стабильная ситуация

наблюдается с группой доноров среднего возраста 40–54 лет, составляющей около 40,0%. Наиболее значительные изменения наблюдаются среди доноров старших возрастных групп, вносящих наиболее значительный вклад в так называемое расширение донорских критериев. Возрастная группа 55–60 лет в нашем исследовании выросла с 7,5% в 2012 г. до 24,1%. В 2012–2014 гг. среди ЭД печени отсутствовали доноры возрастной группы 61–65 лет, начиная с 2015 г. их вклад в пул ЭД прогрессивно увеличивается, достигнув в 2020 г. 13,6%. Удельный вес доноров старше 65 лет пока находится на низком уровне, до 2,0% от общего пула ЭД печени. На рис. 4 представлена эволюция возраста ЭД печени в Европе, по данным European Liver Transplant Registry. Обращает на себя внимание 30-летний срок от начала работы с

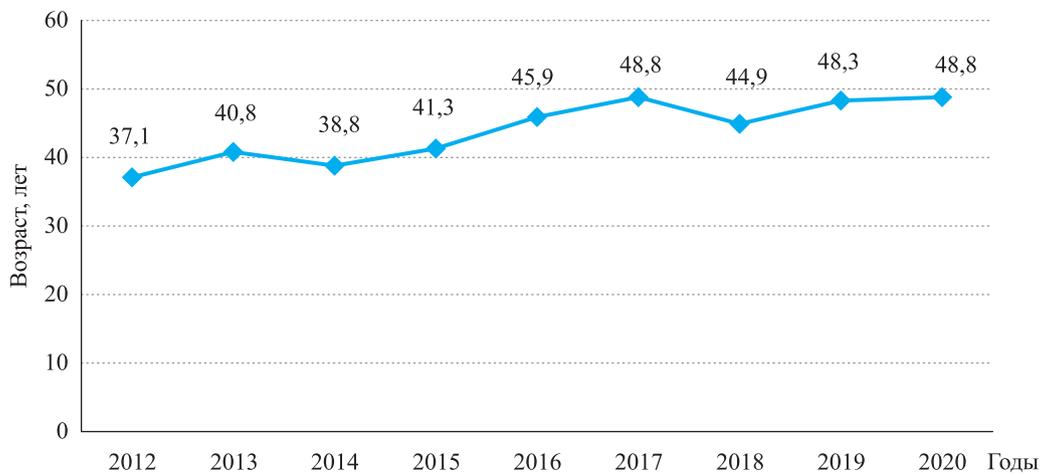


Рис. 2. Динамика среднего возраста эффективных доноров печени в 2012–2020 гг.

Fig. 2. Dynamics of the average ELD age in 2012–2020

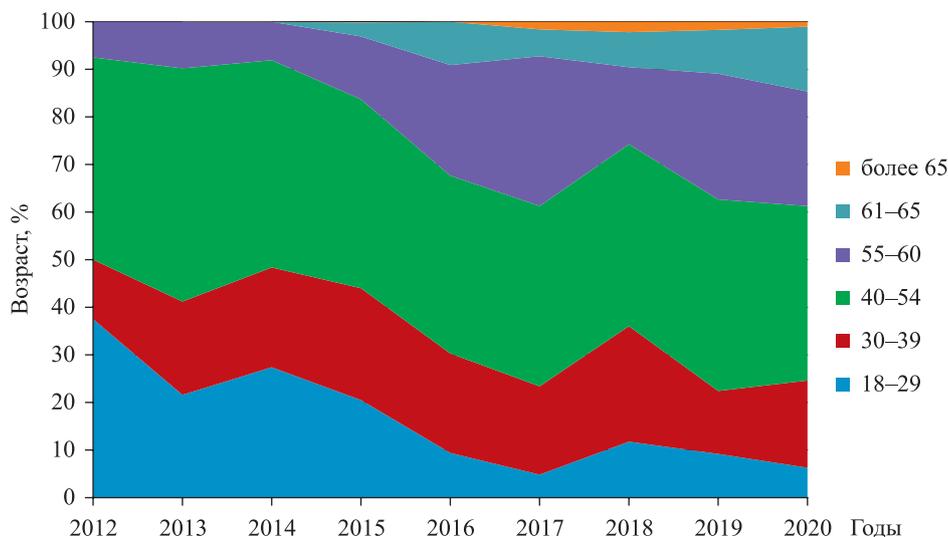


Рис. 3. Динамика возраста эффективных доноров печени в 2012–2020 гг.

Fig. 3. Dynamics of the ELD age in 2012–2020

донорами возрастной группы 70 и более лет и более чем 30-летний опыт работы с донорами возрастной группы 60–70 лет. К 2019 г. удельные вклады практически каждой из возрастных групп, кроме наиболее молодой группы 0–20 лет, сопоставимы друг с другом, а возрастные группы 60–70 лет и более 70 лет составляют треть от всех ЭД печени. Иными словами, доноры печени, имеющие расширенные возрастные критерии, составляют около 30,0% от всего пула ЭД печени [12].

Возраст ЭД печени 60 лет и старше в соответствии с действующими критериями селекции в Европе и мире относится к расширенным [3]. В Москве

с 2016 года наблюдается прогрессивный рост числа ЭД печени 60 лет и старше (рис. 5). Соотношение ЭД печени, имеющих расширенные критерии по возрасту, и общего числа ЭД печени показывает, что удельный вес доноров с расширенными критериями вполне сопоставим с зарубежными данными, приведенными выше, и составляет 20,4% в 2020 г., вместе с тем важно отметить, что в число доноров печени в европейских странах входят и дети, диапазон возраста 0–20 лет, и люди 70 лет и старше.

Изучение частоты распределения возрастных групп ЭД печени в нашем исследовании показывает, что 75,7% доноров с расширенными критериями

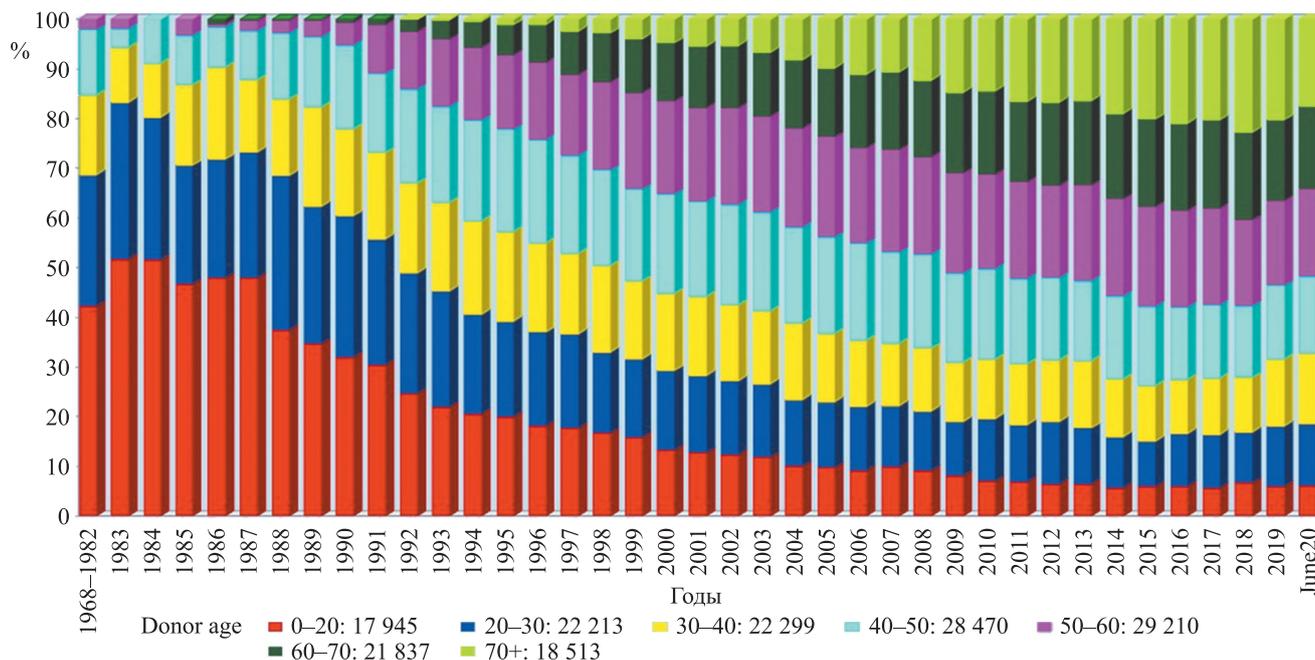


Рис. 4. Эволюция возраста эффективных доноров печени в Европе по данным сайта <http://www.eltr.org>, European Liver Transplant Registry

Fig. 4. Evolution of the ELD age in Europe according to the European Liver Transplant Registry (<http://www.eltr.org>)

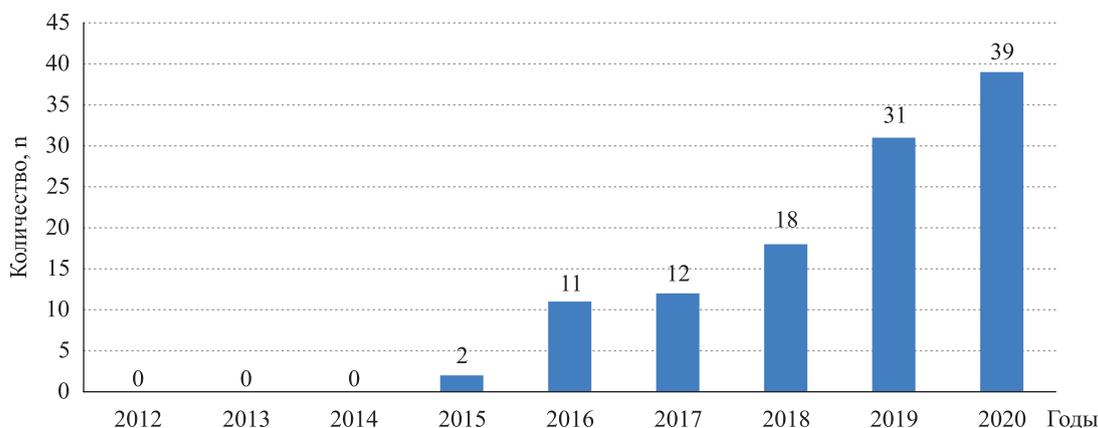


Рис. 5. Количество эффективных доноров печени 60 лет и старше в 2012–2020 гг.

Fig. 5. The number of ≥60-year-old ELDs in 2012–2020

приходится на возраст немногим старше 60 лет, при этом отмечены единичные случаи донорства печени от доноров старше 65 лет, один случай донорства печени зарегистрирован от донора старше 70 лет (рис. 6). Безусловно, в условиях общего роста донорской активности и накопления опыта программы по трансплантации печени отмечается очевидное движение в сторону работы с донорами, имеющими расширенные критерии, но диапазон возраста доноров при этом практически не повышается, находясь в пределах 60–63 лет.

Наряду с возрастом донора важнейшее медико-эпидемиологическое значение имеет причина его смерти. В ряде работ, представленных авторами

из МКЦОД (Московский координационный центр органного донорства ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы») и опубликованных в научных изданиях, были продемонстрированы серьезные изменения, наблюдаемые в структуре смертности доноров со смертью мозга в Москве [7]. Очевидно, что указанные изменения в полной мере справедливы и для ЭД печени. В частности, начиная с 2015 г. наблюдается прогрессивный рост доноров, умерших в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), и практически зеркального снижения числа доноров, умерших в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (рис. 7).

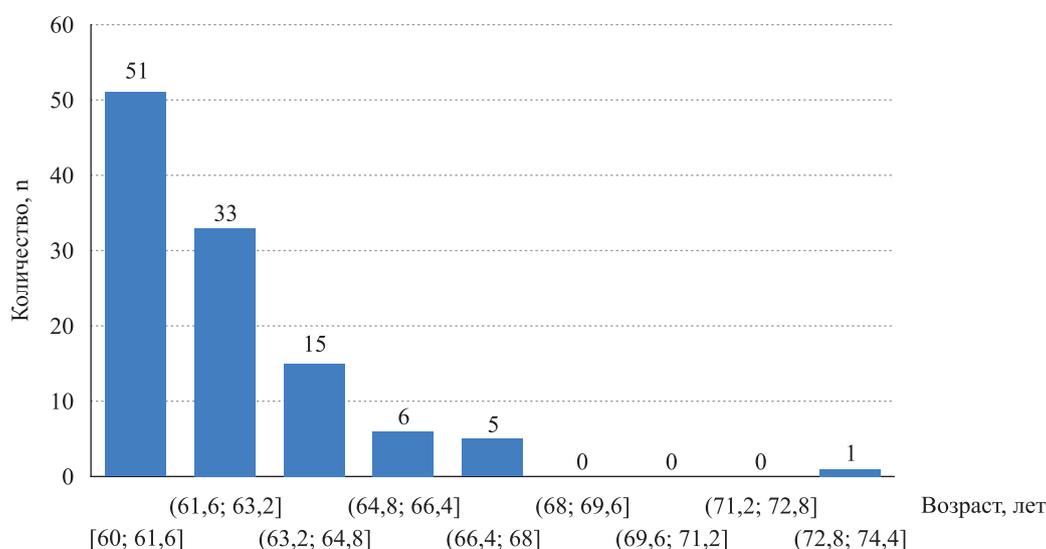


Рис. 6. Гистограмма распределения частоты донорства печени от доноров 60 лет и старше в 2012–2020 гг.

Fig. 6. Histogram of distribution of the frequency of liver donation from ≥60-year-old donors in 2012–2020

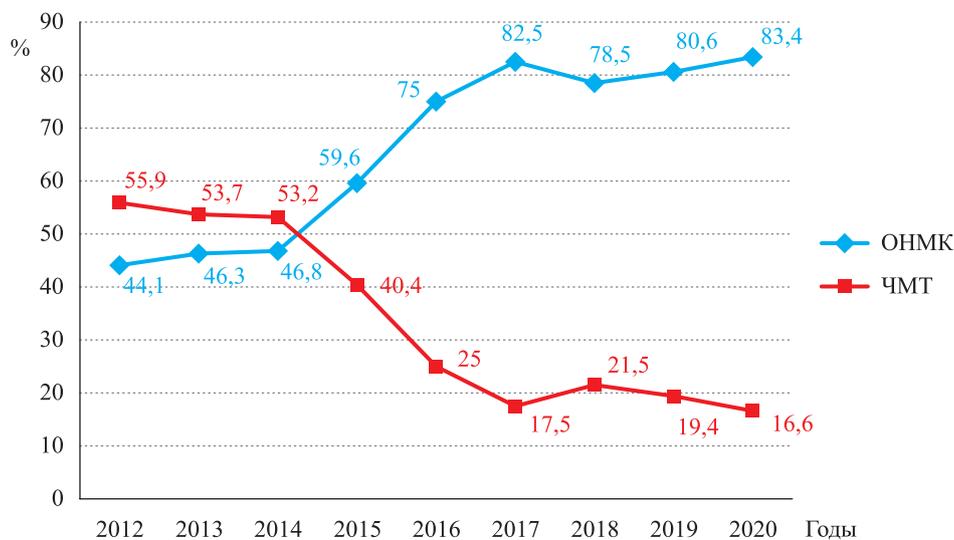


Рис. 7. Динамика эффективных доноров печени в зависимости от причины смерти в 2012–2020 гг. (%)

Fig. 7. Dynamics of ELDs depending on cause of death in 2012–2020 (%)

Столь значительные изменения донорской активности и структуры смертности доноров не могли не повлиять на эволюцию донорства печени в целом и развитие донорства по расширенным критериям. Подтверждением этому служит анализ отказов от донорской печени в зависимости от возраста донора (рис. 8). На фоне некоторого преобладания доноров с ЧМТ в период 2012–2014 гг. мы видим достаточно высокий удельный вес отказов от печени в наиболее молодой возрастной группе доноров 18–29 лет, составляющий 16,7% в 2012 г. и стойко снижающийся до 4,1–6,4% только начиная с 2016 г., когда число доноров с ЧМТ резко снижается.

Важнейшим социальным показателем эффективности трансплантации органов является движение пациентов в листе ожидания. На рис. 9 показана динамика показателя, отражающего число ТП на 100 пациентов в листе ожидания в год. Мы видим, что с 2016 года, после расширения критериев селекции доноров печени, данный показатель начинает расти, что указывает, с одной стороны, на эффективность подхода к вопросу селекции в контексте увеличения числа трансплантации и интенсивности движения в листе ожидания. С другой стороны, ориентируясь на опыт зарубежных стран, где аналогичный показатель максимально составляет в 2020 году 65, указывает на необходимость дальнейшего совершенствования

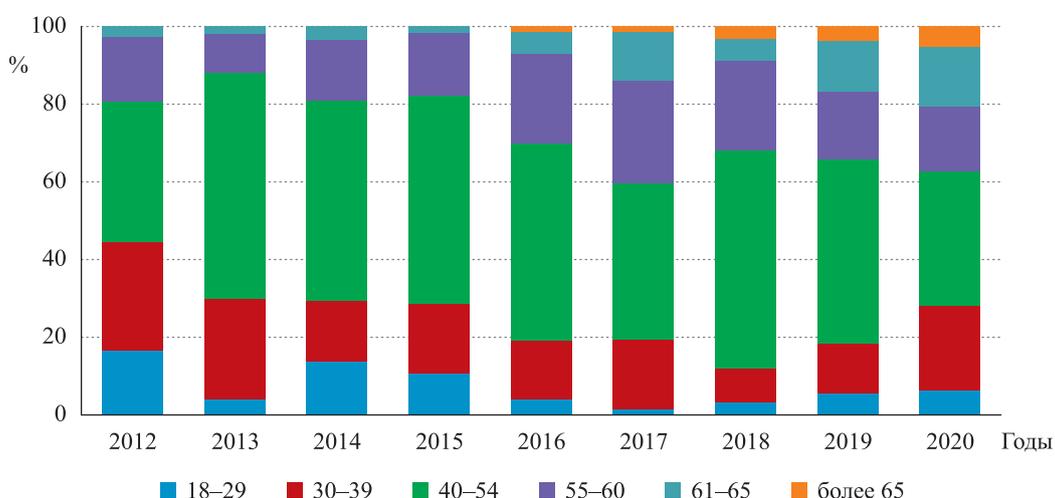


Рис. 8. Динамика числа отказов от использования печени для трансплантации в разных возрастных группах доноров в период 2012–2020 гг. (%)

Fig. 8. Dynamics of the number of livers rejected for transplantation in different age groups of donors in 2012–2020 (%)

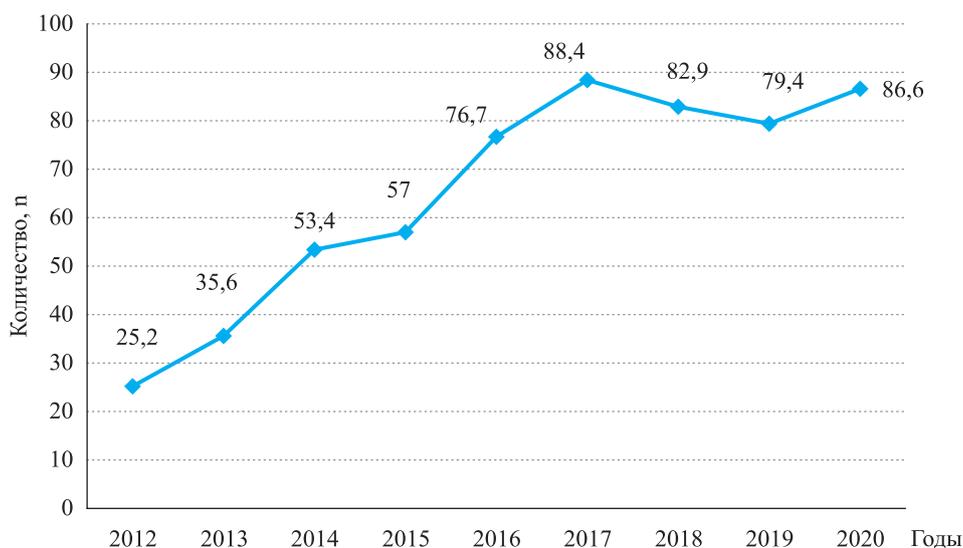


Рис. 9. Показатель, отражающий число трансплантаций печени на 100 пациентов листа ожидания в год

Fig. 9. Indicator reflecting the number of liver transplants per 100 patients on the waiting list per year

листов ожидания донорских органов с формированием оптимальной маршрутизации пациентов для включения в лист ожидания (рис. 9) [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Москве ежегодно увеличивается число трансплантаций печени. На начало формирования организационной структуры донорства органов для трансплантации в Москве в 2012 г. в год выполнялось 41 трансплантация печени, что составляло менее 20% от потребности в данном виде трансплантологической помощи. В 2020 г. в Москве выполнена 191 трансплантация печени. Столь прогрессивному росту количества трансплантаций в относительно короткие сроки способствовали общее увеличение донорской активности в Москве в результате имплементации системы трансплантационной координации, положительный начальный опыт работы с донорами, имеющими расширенные критерии, включая доноров 65 лет и старше, накопление опыта работы центрами трансплантации, в том числе и с донорами повышенного возраста, увеличение числа программ трансплантации печени в системе московского здравоохранения.

На сегодняшний день полноценно оказывать трансплантологическую помощь без работы с донорами, имеющими расширенные критерии, невозможно. С одной стороны, значительно изменился донорский пул – увеличился возраст доноров и соответственно выросла частота коморбидных заболеваний, основной причиной смерти доноров стало острое нарушение мозгового кровообращения, с другой стороны – число пациентов с терминальными формами хронических заболеваний печени увеличивается и соответственно требуется увеличение числа донорских органов, пригодных для трансплантации. Мировое трансплантологическое сообщество на протяжении последних 2 десятилетий акцептировало концепцию донорства органов по расширенным критериям. Универсального определения донора органов с расширенными критериями не существует, в целом это совокупность некоторых характеристик донора, которые могут потенциально повышать риск трансплантации органа реципиенту. Для печени есть несколько перечней таких характеристик донора, сформулированных разными авторами в разные годы с различиями, преимущественно затрагивающими значения точек «cut-off», т. е. пограничных значений тех или иных показателей, допускающих использование печени для трансплантации [17]. Наиболее доступным показателем, позволяющим оценить объем донорства по расширенным критериям в общем пуле эффективных доноров, является возраст донора. Для печени возраст донора, определяющий его как стандартного или имеющего расширенные критерии, начинается от 60 лет, при этом верхний предел

возраста не определен, ряд авторов указывают на возраст вплоть до 80 лет [17].

Анализ, представленный в данном исследовании, показывает, что доноры печени старше 60 лет появляются в донорском пуле в 2015 г., их численность крайне невелика, 2 человека, 2,9% от общего пула ЭД. Далее количество таких доноров ежегодно увеличивается, достигнув 39 (13,6%) в 2020 г. При этом наблюдается и увеличение удельного веса отказов, в 2020 г. объем отказов от донорской печени в данной возрастной категории составил 15,4%. В подавляющем большинстве случаев основной причиной отказа явился стеатоз печени, выявленный как визуально, так и по результатам «нулевой» биопсии, выполняемой в ходе процедуры эксплантации.

По данным крупнейших зарубежных донорских и трансплантационных агентств, 5-летняя выживаемость пациентов, получивших печень от доноров 65 лет и старше, составляет 74%, в то время как выживаемость реципиентов, получивших печень от более молодых возрастных категорий доноров, составила 75% [16].

Очевидно, что при сопоставимых значениях выживаемости реципиентов категории доноров «60+» и «65+» могут вполне обоснованно, в рамках допустимой безопасности для пациентов использоваться для трансплантации. Важно отметить, что взвешенное и допустимое для реципиентов расширение критериев донорства печени является эффективным организационным инструментом, позволяющим сократить сроки ожидания трансплантата и обеспечить более динамичное движение пациентов в листе ожидания.

В Москве практика использования доноров категории «60+» имеет положительную устойчивую динамику. С учетом зарубежного и уже имеющегося отечественного опыта нам представляется обоснованным наряду с общим развитием донорства органов для трансплантации развивать и совершенствовать работу с донорами, имеющими расширенные критерии, с целью более эффективного оказания трансплантологической помощи населению в России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации EASL, трансплантация печени. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 433–485. EASL Clinical Guidelines liver transplantation. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 433–485.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the Eu-

- ropean Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675–688.
3. https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/09/ETP_AR2020_opmaak_LR2.pdf.
 4. 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.
 5. Хубуттия МШ, Зимина ЛН, Галанкина ИЕ, Гуляев ВА, Новрузбеков МС, Олисов ОД, Магомедов КМ. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки. *Трансплантология*. 2018; 10 (2): 87–97. Khubutiya MS, Zimina LN, Galankina IE, Gulyaev VA, Novruzbekov MS, Olishov OD, Magomedov KM. Morphofunctional evaluation of liver grafts obtained from standard donors and expanded criteria donors. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018; 10 (2): 87–97.
 6. Нуриахметов РР, Мусин ИР, Корнилов МН, Салимгареев ИЗ, Загитов АР, Погадаев ВВ, Иванов ИИ. Доноры с расширенными критериями в региональной программе трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23: 74. Nuriakhmetov RR, Musin IR, Kornilov MN, Salimgareev IZ, Zagitov AR, Pogadaev VV, Ivanov II. Donors with expanded criteria in the regional liver transplantation program. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23: 74.
 7. Минина МГ. Разработка и внедрение в практику здравоохранения инновационной модели донорства органов: дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. Minina MG. Development and implementation of an innovative model of organ donation in healthcare practice. [Dissertation]. Moscow, 2016.
 8. Actividad de donación y trasplante hepático España 2021, документ с сайта Organización Nacional de Trasplantes, <http://www.ont.es>.
 9. Nemes B, Gátán G, Polak WG, Gelly F, Hara T, Ono S et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul; 10 (7): 827–839.
 10. Mullhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, Clavien PA. Hot topics in liver transplantation: organ allocation – extended criteria donor – living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2008; 48 (1): 58–67.
 11. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (8): 29–36.
 12. <http://www.eltr.org>, European Liver Transplant Registry.
 13. Тенчурина ЭА, Минина МГ. Организационные и медико-эпидемиологические предпосылки пересмотра донорских критериев при трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (3): 43–52. Tenchurina EA, Minina MG. Organizational, medical and epidemiological prerequisites for reviewing donor criteria in heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (3): 43–52.
 14. Тенчурина ЭА, Минина МГ. Модель оценки донорского сердца, прогнозирующая его использование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 27–31. Tenchurina EA, Minina MG. A donor heart scoring model to predict transplant outcomes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 27–31.
 15. Тенчурина ЭА. Модель балльной оценки доноров сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. Tenchurina EA. A model of score evaluation of heart donors. [Dissertation]. Moscow, 2021.
 16. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2022 Mar; 22 Suppl 2: 204–309.
 17. Bruzzone P, Giannarelli D, Adam R. Preliminary European Liver and Intestine Transplant Association – European Liver Transplant Registry Study on Informed Recipient Consent and Extended Criteria Liver Donation. *Transplantation Proceedings*. 2013; 45 (7): 2613–2615.

Статья поступила в редакцию 20.05.2022 г.
The article was submitted to the journal on 20.05.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМОЙ КОРОНАРНОЙ ПЕРСУФФЛЯЦИИ КАК МЕТОДА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

М.О. Жульков¹, Д.А. Сирота¹, И.С. Зыков¹, А.К. Сабетов¹, Х.А. Агаева¹, А.Г. Макаев¹, Д.М. Осинцев¹, А.П. Надеев², В.Е. Кливер², Е.Э. Кливер¹, А.М. Волков¹, А.Р. Таркова¹, А.В. Фомичев¹, А.М. Чернявский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: оценить техническую возможность выполнения, а также функциональную, метаболического и структурную целостность миокарда донорского сердца после 4 часов прямой внутрикоронарной кислородной персфуляции в эксперименте. **Материалы и методы.** В качестве экспериментальной модели были использованы поросята (mini-pig) сибсы в возрасте 3 месяцев с массой тела 23–36 кг. В контрольной группе (n = 8) фармакохолодовую консервацию донорского сердца выполняли введением в корень аорты 2 литров раствора Bretschneider (Custodiol[®], Германия, НТК). В экспериментальной группе (n = 8) для инициации кардиopleгии использовали модифицированный раствор НТК (с добавлением 40 мг/л гиалуронидазы), затем в восходящий отдел аорты нагнетали увлажненный карбоген (95% O₂, 5% CO₂), поддерживая давление в корне аорты на уровне 40–45 мм рт. ст. Сердца хранили в растворе мНТК при температуре 0–4 °С. По окончании 3 часов консервации донорского сердца выполняли ортотопическую трансплантацию сердца реципиенту. В посттрансплантационном периоде исследовали параметры центральной гемодинамики, потребление миокардом кислорода, уровень маркеров ишемии миокарда (тропонин I, КФК-МВ, ЛДГ), гистологические признаки структурных клеточных повреждений. **Результаты.** В ходе исследования было выполнено 16 ортотопических трансплантаций сердца. Через 120 минут после восстановления самостоятельной сердечной деятельности уровень сердечного выброса составил 2,99 [4,85; 3,17] л/мин и 2,48 [2,04; 2,92] л/мин (p > 0,05) в контрольной и экспериментальной группах соответственно. Изменения концентрации ЛДГ, тропонина I и лактата в оттекающей из коронарного синуса крови было достоверно выше в раннем реперфузионном периоде, однако статистически значимого отличия между группами выявлено не было (p > 0,05). Потребление миокардом кислорода составило 8,2 [7,35; 9,35] и 7,7 [6,75; 10,12] мл-O₂/мин/100 г соответственно в контрольной и экспериментальной группе (p > 0,05). Морфологические исследования также не показали значимых ишемических повреждений миокарда в группе персфуляции по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** В ходе проведенного эксперимента была доказана техническая возможность и безопасность проведения прямой внутрикоронарной кислородной персфуляции в течение 4 часов на этапе кондиционирования донорского сердца *ex vivo*. При этом, по данным экспериментов, не было обнаружено значимых преимуществ коронарной персфуляции по сравнению со стандартным протоколом фармакохолодовой консервации донорского сердца раствором Bretschneider.

Ключевые слова: кислородная персфуляция, консервация сердца, терминальная стадия хронической сердечной недостаточности, расширенные донорские критерии, сердечный выброс, трансплантация сердца, фармакохолодовая консервация сердца.

Для корреспонденции: Макаев Александр Геннадьевич. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская д. 15. Тел. (383) 347-60-66. E-mail: makaev_a@meshalkin.ru

Corresponding author: Alexander Makaev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (383) 347-60-66. E-mail: makaev_a@meshalkin.ru

RESULTS OF A STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF DIRECT CORONARY OXYGEN PERSUFFLATION AS A DONOR HEART CONDITIONING METHOD

M.O. Zhulkov¹, D.A. Sirota¹, I.S. Zykov¹, A.K. Sabetov¹, K.A. Agaeva¹, A.G. Makaev¹, D.M. Osintsev¹, A.P. Nadeev², V.E. Kliver², E.E. Kliver¹, A.M. Volkov¹, A.R. Tarkova¹, A.V. Fomichev¹, A.M. Chernyavsky¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: to evaluate the technical feasibility as well as functional, metabolic and structural integrity of donor heart myocardium after 4 hours of direct intracoronary oxygen persufflation in an experiment. **Materials and methods.** Mini-pig siblings aged 3 months with a body weight of 23–36 kg were used as the experimental model. In the control group (n = 8), donor hearts were cold preserved by injecting 2 liters of Bretschneider cardioplegic solution (Custodiol[®], Germany, HTK) into the aortic root. In the experimental group (n = 8), modified HTK solution (with 40 mg/L hyaluronidase added) was used to initiate cardioplegia, then moistened carbogen (95% O₂, 5% CO₂) was injected into the ascending aorta, maintaining 40–45 mm Hg aortic root pressure. The hearts were stored in an mHTK solution at 0–4 °C. After 3 hours of donor heart preservation, orthotopic heart transplantation (OHTx) was performed. In the post-transplant period, we studied central hemodynamic parameters, myocardial oxygen consumption, level of myocardial ischemia markers (troponin I, TnI; creatine phosphokinase-MB, CPK-MB; lactate dehydrogenase, LDH), and histological signs of structural cellular injury. **Results.** Sixteen OHTx surgeries were performed during the study. At 120 minutes after restoration of spontaneous cardiac activity, cardiac output was 2.99 [4.85; 3.17] L/min and 2.48 [2.04; 2.92] L/min (p > 0.05) in the control and experimental groups, respectively. Changes in LDH, TnI and lactate levels in the blood flowing from the coronary sinus were significantly higher in the early reperfusion period. However, there was no statistically significant difference between the groups (p > 0.05). Myocardial oxygen consumption in the control and experimental groups was 8.2 [7.35; 9.35] ml-O₂/min/100 g and 7.7 [6.75; 10.12] ml-O₂/min/100 g, respectively (p > 0.05). Morphological examinations also showed no significant myocardial ischemia injury in the persufflation group compared to the control group. **Conclusion.** The experiment showed the technical feasibility and safety of direct intracoronary oxygen persufflation for 4 hours at the ex vivo donor heart conditioning stage. At the same time, experimental data showed no significant advantages of coronary persufflation over the standard protocol of cold preservation of donor heart with Bretschneider cardioplegic solution.

Keywords: oxygen persufflation, heart preservation, end-stage chronic heart failure, expanded donor criteria, cardiac output, heart transplantation, cold heart preservation.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема дефицита донорских органов во многом определяется географическими особенностями расположения донорских баз и трансплантологических центров. Поиск новых стратегий пролонгированного кондиционирования донорских органов продолжается. По-прежнему фармакохолодовая консервация донорского сердца раствором Bretschneider является наиболее часто используемым методом сохранения трансплантата на территории нашей страны и стран Европы. Однако уже через четыре часа консервации раствором Bretschneider функция трансплантата может быть скомпрометирована, особенно у доноров старшей возрастной группы [1, 2]. Этот способ консервации органов является наибольшим фактором риска для первичной дисфункции аллотрансплантата и смерти [3]. Увеличение времени холодовой ишемии с 3 до 6 часов удваивает риск смерти через

1 год после трансплантации по сравнению с 50% снижением прогнозируемой смертности через 1 год, в случае если период ишемии составляет менее 1 часа [4]. По данным J. Kobashigawa et al., ишемия, превышающая 4 часа, значительно увеличивает риск первичной дисфункции трансплантата, который связан с 8% смертностью через 30 дней и повышенной смертностью через 5 и 15 лет после трансплантации сердца [5].

Оптимальный метод консервации донорского органа включает три основных аспекта: гипотермия, состав консервирующего раствора, оксигенация [6]. Если первые два условия выполняются и могут быть скорректированы в любом из методов фармакохолодовой защиты, обогащение тканей кислородом сопряжено с целым рядом проблем. Ранее было доказано, что изменение рецептуры консервирующего раствора (даже с имеющимися макроэргами и бу-

ферами) для удаления отходов метаболизма имело незначительное влияние на функциональный исход трансплантации, в то время как качество оксигенации оказывало огромное влияние. Многочисленные вариации прописей адьювантных кардиопротекторов, включающих широкий спектр фармакологических, метаболических и физических агентов, до сих пор не привели к сколь бы то ни было значимым успехам [7].

В естественных условиях субстратом-транспортером кислорода является гемоглобин крови, именно поэтому наиболее физиологичным способом доставки кислорода кардиомиоцитам трансплантата является непрерывная аппаратная перфузия трансплантата донорской кровью или макроэргическим субстратом. Система TransMedics (Massachusetts, USA) является первым коммерчески доступным устройством для транспортировки донорского сердца в нормотермическом перфузионном состоянии. Перфузат представляет собой запатентованный раствор для заливки с добавлением инсулина, антибиотика, метилпреднизолона, бикарбоната натрия, поливитаминов и свежей донорской крови [8]. Однако подобные методы являются дорогостоящими и требуют постоянного мониторинга, усложняя этап транспортировки органа [9–12].

В 1902 году R. Magnus сделал неожиданное наблюдение во время перфузии изолированного сердца кошки [13]. Несмотря на опустошение резервуара с перфузатом и поступление воздушной смеси под давлением в коронарное русло, сердце продолжало ритмично сокращаться в течение 9 мин. Несмотря на целый ряд успехов, достигнутых в последующих исследованиях консервации сердца путем подачи кислородной смеси в коронарное русло (в 1971 году термин «персифляция» (COP – от англ. coronary oxygen persufflation) официально заменил термин «газообразная кислородная перфузия» [14]), с 1960-х по 1990-е годы интерес к этим работам был снижен в пользу исследований персифляции печени и почек [15]. Однако в 2000-х интерес к длительной консервации сердца путем коронарной персифляции возродился, были опубликованы результаты нескольких исследований, доказывающие физиологическую возможность и эффективность длительного (до 14 часов) кондиционирования сердца с помощью персифляции, в том числе после непродолжительных (до 16 минут) периодов тепловой ишемии [15–18].

Не только безопасность, но и сама идея проведения COP по-прежнему подвергается серьезной критике со стороны клиницистов, несмотря на результаты исследований, доказывающих высокую эффективность COP как способа длительного кондиционирования трансплантата. Техническая адаптация методики COP к действующему клиническому протоколу ортотопической трансплантации сердца и оценка эффективности данного метода по сравнению

с принятой техникой фармакохолодовой консервации сердца стали целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Подготовка экспериментальных животных, анестезия

В качестве экспериментальной модели были использованы поросята (mini-pig) в возрасте 3 месяцев. Уход за животными, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Протокол проведения исследования был одобрен локальной комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол № 1 от 12.10.2020 года).

Всем животным в день имплантации натошак выполняли премедикацию комбинацией препаратов атропин и золетил-100. Дозу подбирали индивидуально, согласно массоростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животных транспортировали в операционную и закрепляли в положении на спине для последующей интубации трахеи, установки центрального артериального и венозного катетеров. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (пипекурония бромид). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) поддерживали с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, Germany) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.) с дыхательным объемом 8 мл/кг с частотой 12–14 дыханий в минуту. Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации левой общей сонной артерии, центрального венозного давления (ЦВД) путем катетеризации правой наружной яремной вены, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости (ACT). Для мониторинга диуреза устанавливали эпицистостому. Анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора XT-4000i (Sysmex, Germany), согласно рекомендациям производителя. Параметры центральной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана–Ганса. Измерение проводили у донора после наркотизации и начала искусственной вентиляции легких, затем после имплантации донорского сердца в тело реципиента в течение двух часов после окончания искусственного кровообращения согласно протоколу (рис. 1).

Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVueMP70 (Philips, Netherlands). Протокол исследования включал взятие образцов крови из коронарного синуса для измерения маркеров ишемии миокарда – тропонина I, КФК-МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лактата, а также биопсии миокарда верхушки левого желудочка сердца до и после периода ишемии донорского органа.

Потребление миокардом кислорода рассчитывали по формуле:

$$LV\ O_2\ cons. = \frac{([O_2]_a) - ([O_2]_{cs}) \times CAF}{LVmass},$$

ml-O₂/min/100 g,

где [O₂]_a – содержание кислорода в артериальной крови; [O₂]_{cs} – содержание кислорода в крови коронарного синуса; CAF – коронарный кровоток; LVmass – масса миокарда левого желудочка.

Содержание кислорода в крови рассчитывали по формуле:

$$O_2 = \frac{\%O_2\ Sat \times [Hb] \times O_2\ capacity\ of\ Hb\ (1.34\ ml - O_2/g)}{100},$$

ml-O₂/dl.

Хирургическая техника эксперимента

Донор: эксплантация сердца и методика консервации сердца

Поросята-доноры с массой тела в среднем 33 ± 3,2 кг получали премедикацию и анестезиологическое пособие по описанной выше методике. Во всех случаях доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. После введения гепарина в дозе 3 мг/кг массы тела в корень аорты устанавливали кардиоплегическую канюлю 7 Fr. В группе контроля после окклюзии полых вен пережимали аорту и выполняли кардиopleгию введением в корень аорты 2 литров раствора Bretschneider (Custodiol®, Germany, НТК) под давлением 75 мм рт. ст. в первую минуту и затем под давлением 40 мм рт. ст. в течение последующих 9 минут. Затем сердца хранили в соответствующем растворе при температуре от 0 до 1 °С. В экспериментальной группе сердце подвергали персфуляции по описанной в работе J. Fischer методике [19]. Для инициации кардиopleгии использовали модифицированный раствор НТК (mНТК) (с добавлением 40 мг/л гиалуронидазы), затем устанавливали блокатор аортального клапана, выкроенный из перчаточной резины в виде трилистника, и фиксировали



Рис. 1. Протокол исследования

Fig. 1. Study protocol

одним узловым швом в центре. В восходящий отдел аорты через поперечный разрез либо через брахиоцефальный ствол начинали подавать увлажненный карбоген (95% O₂, 5% CO₂), поддерживая давление в корне аорты на уровне 40–45 мм рт. ст. Сердце помещали в пластиковый мешок, заполненный раствором mНТК и окруженный ледяной крошкой. В полость правого и левого желудочков устанавливали дренажные трубки, свободные концы которых оставляли в растворе для определения свободного выхода газа. По истечении 3 часов консервации приступали к подготовке трансплантата и этапу имплантации реципиенту.

Реципиент: имплантация донорского сердца

Поросятам с массой тела $25 \pm 1,7$ кг выполняли срединную стернотомию. После введения гепарина в дозе 3 мг/кг массы тела устанавливали соответствующие канюли в правую общую сонную артерию и полые вены. После начала искусственного кровообращения (ИК) сердце донора эксплантировали с оставлением широкой манжеты легочных вен, тело реципиента охлаждали до 28 °С. Ортотопическую имплантацию донорского сердца выполняли с использованием бикавальной техники, последовательно анастомозируя левое предсердие, легочный ствол, аорту, нижнюю и верхнюю полые вены. С целью иммуносупрессии все реципиенты получали пульс-терапию метилпреднизолоном (Метипред® Орион, Portugal) в дозе 1500 мг перед снятием зажима с аорты и этапом реперфузии. В группе персусфляции имплантацию донорского сердца проводили, не прекращая подачу в коронарное русло газовой смеси вплоть до формирования аортального анастомоза. Реперфузию сердца начинали с 10-минутного согревания сердца оксигенированным модифицированным раствором Кребса–Хенселейта, содержащим только 50 мкмоль/л кальция и 15 мкмоль/л аденозина при давлении 50 мм рт. ст. с целью удаления пузырьков газа из капиллярного русла. В течение первых минут реперфузии производили забор проб крови из артериальной магистрали аппарата искусственного кровообращения и коронарного синуса с целью вычисления потребления миокардом кислорода и определения уровня маркеров ишемии миокарда. Через 30 минут после снятия зажима с аорты выполняли биопсию миокарда верхушки левого желудочка. Постепенно согревали тело реципиента и отлучали от искусственного кровообращения. Через 2 часа наблюдений выполняли эвтаназию введением 100 мл 4% раствора хлорида калия в условиях общей комбинированной анестезии (пропофол – 4–7 мг/кг, фентанил – 0,006–0,008 мг/кг и ингаляция севофлурана – 2–4 об%).

Образцы миокарда для гистологического исследования иссекали из верхушечной части левого желудочка сердца, фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере (рН 7,4) и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм готовили на микротоме фирмы Microm HM 550 и окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона с комбинированной докраской эластических волокон орсеином; ставили также ШИК-реакцию. Обзорную гистологию и морфометрические исследования проводили с помощью программно-микроскопного комплекса, который включал в себя световой микроскоп (фирмы Carl Zeiss), цифровую видеокамеру AxioCam MRc и компьютер Pentium 4.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики – t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, – методы непараметрической статистики. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в ходе исследования было выполнено 16 ортотопических трансплантаций сердца. Время ишемии донорского сердца в экспериментальной и контрольной группе составило 248 ± 12 и 242 ± 10 минут ($p > 0,05$) соответственно, время имплантации достоверно не отличалось между группами и в среднем составило 47 ± 6 и 39 ± 7 минут ($p > 0,05$). Во всех экспериментах время реперфузии составило 60 ± 8 минут, после чего всем реципиентам начинали инфузию кардиотонических препаратов (допамин 10 мкг/кг/мин, адреналин 0,1 мкг/кг/мин) и постепенно отключали от искусственного кровообращения. Изменение сердечного выброса (СВ) оценивали в трех точках: 1 – сразу после отключения от искусственного кровообращения, 2 – через 60 минут самостоятельной работы трансплантата, 3 – через 120 минут (табл. 1). В обеих группах наблюдалось достоверное снижение сердечного выброса после остановки искусственного кровообращения по сравнению с исходными значениями, однако отличия показателей между группами были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

В группе персусфляции восстановление насосной функции сердца требовало более активной антиаритмической и кардиотонической поддержки. Во всех случаях в группе СОР наблюдалась устойчивая

форма фибрилляции желудочков, а восстановление правильного ритма требовало многократных (до 10) попыток дефибрилляции. Напротив, в группе контроля у всех животных наблюдалось спонтанное восстановление координированных сердечных сокращений.

Изменения концентрации ЛДГ, тропонина I и лактата в оттекающей из коронарного синуса крови представлено в табл. 2, в ходе сравнительного анализа статистически значимого отличия между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В группе персфузии потребление миокардом кислорода было достоверно ниже после этапа реперфузии ($p = 0,011$), однако при межгрупповом сравнении потребление кислорода не отличалось ($p > 0,05$).

Гистологическая картина паренхимы и стромы миокарда животных контрольной и экспериментальной групп в общем была однотипна. При окраске гематоксилин-эозином мышечные волокна обычных размеров, саркоплазма мышечных сегментов рав-

номерно и умеренно воспринимали эозин (рис. 2). В продольно срезанных волокнах четко определялась поперечно-полосатая исчерченность, местами отмечались участки контрактуры миофибрилл легкой степени. Ядра мышечных волокон в основном были средних размеров, овальной палочковидной или вытянутой формы, однородно окрашивались в темно-синий цвет с глыбками хроматина с четкими ядрышками.

В контрольной группе строма в эпикарде была умеренно и неравномерно отечна. Артерии и вены с широким овальным просветом, вокруг части сосудов слабый периваскулярный отек, единичные лимфоциты в капиллярах. В экспериментальной группе в отличие от контрольной группы краевое стояние лимфоцитов в капиллярах носило диффузный характер, в отдельных кардиомиоцитах отмечался незначительный перинуклеарный отек, дилатация сосудов с сохранением округлого контура. В обеих группах

Таблица 1

**Изменение сердечного выброса (л/мин)
Changes in cardiac output (L/min)**

Группа	Исходно	После ИК	Через 60'	Через 120'
Контрольная (n = 8)	3,36 [3,36; 3,97]	2,35* [2,14; 2,71]	3,03 [2,96; 3,34]	2,99 [4,85; 3,17]
Экспериментальная (n = 8)	3,72 [3,15; 4,28]	2,15*# [2,01; 2,42]	2,95# [2,25; 3,12]	2,48# [2,04; 2,92]

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; # – $p > 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note. * – $p < 0.05$ versus baseline; # – $p > 0.05$ versus control group.

Таблица 2

**Изменение концентраций биохимических маркеров в оттекающей из коронарного синуса крови
Changes in the levels of biochemical markers in blood flowing out of the coronary sinus**

Показатель	Контрольная (n = 8)		Экспериментальная (n = 8)	
	до ОТС	после ОТС	до ОТС	после ОТС
ЛДГ, Ед/л	429,85 [355,8; 546,3]	693,60* [491,25; 778,87]	442,05 [329,4; 555,8]	773,25*# [654,35; 948,67]
Тропонин I, пг/мл	5,15 [2,35; 8,17]	48,45* [26,53; 73,75]	4,85 [2,55; 7,37]	67,10*# [27,78; 104,8]
Лактат, ммоль/л	1,45 [1,12; 2,02]	9,55* [8,53; 10,25]	1,30 [1,05; 2,12]	9,55*# [8,53; 10,25]
КФК-МВ, Ед/л	204,00 [166,5; 324,0]	326,15* [225,5; 453,25]	168,00 [118; 324]	376,15*# [225,5; 535,75]

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа; ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; * – $p < 0,05$ против концентрации до трансплантации сердца; # – $p > 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note. ЛДГ – lactate dehydrogenase; КФК-МВ – creatine phosphokinase; ОТС – orthotopic heart transplantation; * – $p < 0.05$ versus pre-heart transplant level; # – $p > 0.05$ versus control group.

Таблица 3

**Потребление миокардом кислорода (мл-О₂/мин/100 г)
Myocardial oxygen consumption (ml-O₂/min/100 g)**

Группа	Исходно	После реперфузии	p
Контрольная (n = 8)	9,15 [7,17; 11,9]	8,2 [7,35; 9,35]	0,31
Экспериментальная (n = 8)	10,6 [8,18; 15,42]	7,7# [6,75; 10,12]	0,011

Примечание. # – $p > 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Note. # – $p > 0.05$ versus control group.

клетки эндотелия были распределены равномерно, плоско расположены, сохраняли свою целостность (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит времени ишемии – один из основных факторов, лимитирующих географию донорских баз, и соответственно, возможности донорского потенциала. В настоящее время продолжительность ишемии донорского сердца в клинической практике ограничена 3–5 часами в случае применения фармакохолодовой методики консервации [20]. К сожалению, существующий на сегодняшний день способ

фармакохолодовой консервации предполагает восполнение всех дефицитов в период ишемии, кроме одного – кислорода. Перфузионные системы донорских органов, а также устройства гипербарической оксигенации не нашли широкого распространения в клинической практике из-за громоздкости и высокой стоимости комплектующих расходных материалов [20–22]. В отличие от методов непрерывной перфузии кислородсодержащим консервирующим раствором или кровью открытая больше века назад методика СОР не требует сложного перфузионного оборудования. Персфуляция представляет собой комбинацию первичной остановки сердца фармако-

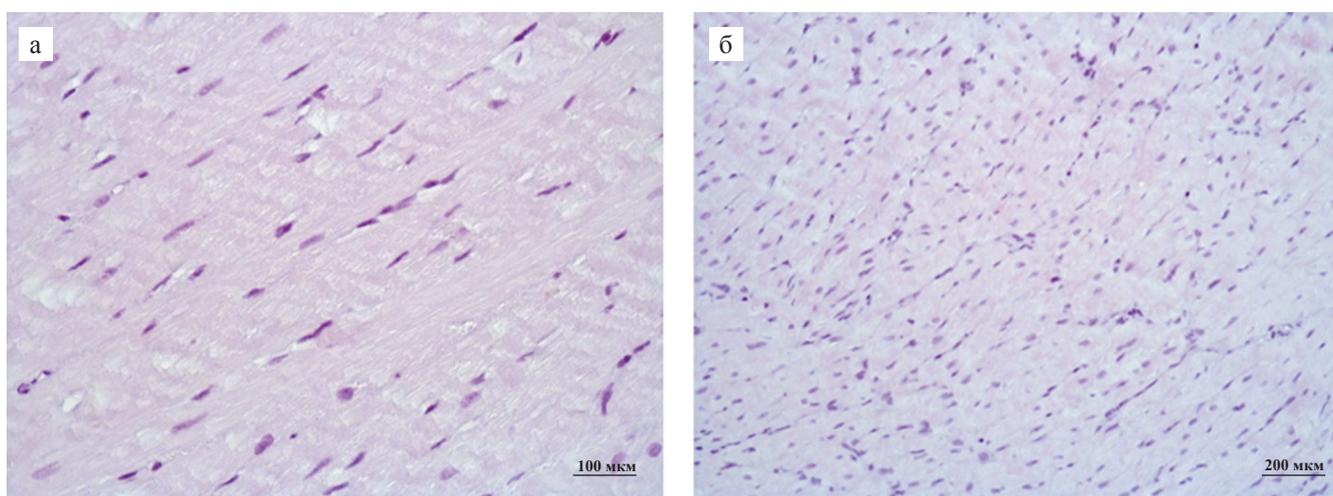


Рис. 2. Миокард левого желудочка сердца с сохранением диаметров мышечного волокна и контрактурами легкой степени: а – контрольная группа, $\times 400$; б – экспериментальная группа, $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Left ventricular myocardium with preserved muscle fiber diameters and mild contractures: а – control group, $\times 400$; б – experimental group, $\times 200$. H&E staining

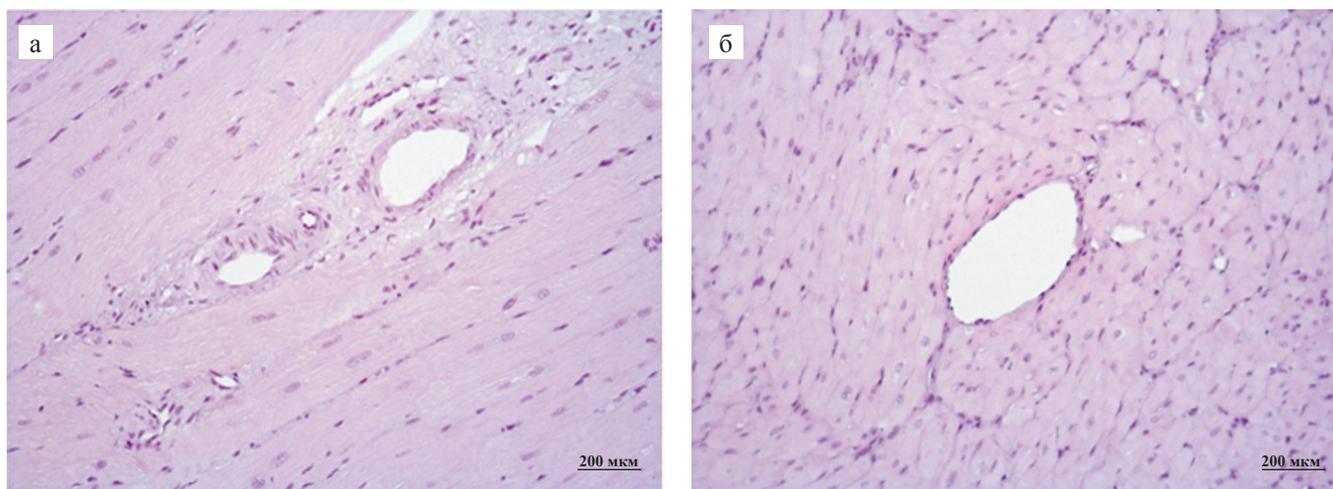


Рис. 3. Внутримиокардиальные сосуды левого желудочка сердца. Сохранность эндотелиальной выстилки: а – контрольная группа; б – экспериментальная группа. $\times 200$. Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 3. Left ventricular intramyocardial vessels. Preserved endothelial lining: а – control group; б – experimental group. $\times 200$. H&E staining

холодовым способом с последующей непрерывной антеградной подачей газообразного кислорода в коронарные артерии.

Несмотря на результаты многочисленных исследований, демонстрирующие высокую эффективность СОР как способа длительного (14 часов) кондиционирования трансплантата, до сих пор это не оказало никакого влияния на отношение клиницистов к идее умышленного заполнения коронарного русла газовой смесью [9–11, 23]. Первые полноценные исследования эффективности и безопасности коронарной персиффуляции были проведены в 1959 году, D. Sabiston et al. в серии экспериментов по изучению антеградной СОР (А-СОР) увлажненным газообразным карбогеном (95% O₂, 5% CO₂) показали, что собачье сердце способно продолжать сокращаться в течение 5 часов (2,5–8 часов) *ex vivo* при поддержании нормотермии [24]. В следующей серии экспериментов авторы выполняли А-СОР *in situ* в течение 25–30 мин, после чего им удалось восстановить нормальный коронарный кровоток. При этом у большинства животных наблюдалось полное восстановление гемодинамической функции сердца. Основные выводы этого исследования: сердце способно использовать газообразный кислород путем прямой персиффуляции; после А-СОР и коронарной реперфузии кровью возможно успешное восстановление сократительной способности миокарда.

Позже, в 1960 году J. Talbert et al. ввели понятие ретроградной СОР (R-СОР) [25]. В это время ретроградная перфузия насыщенной кислородом крови через коронарный синус активно использовалась для поддержания сердечного ритма и защиты сердца от кратковременной ишемии при открытых вмешательствах на аортальном клапане [26, 27]. В своих исследованиях авторы вводили карбоген через коронарный синус, что позволяло поддерживать сердечные сокращения в среднем 3,5 часа, а в случае дополнительной канюляции передних вен сердца – до 5,5 часа. В 1966 г. R. Camishion et al. была опубликована статья, в которой описывались результаты применения R-СОР при вмешательствах на аортальном клапане [23]. В 1971 году термин «персиффуляция» официально заменил термин «газообразная кислородная перфузия» [14], после чего интерес к проведению исследований по персиффуляции значительно снизился.

В 90-х годах персиффуляция вновь стала предметом исследований. Так, в 1998 году F. Kuhn-Regnier et al. опубликовали исследование, посвященное использованию А-СОР в качестве метода кондиционирования сердца перед ортотопической аллотрансплантацией в эксперименте [28], похожее исследование было опубликовано J. Fischer et al. [29]. В среднем время ишемии трансплантата в этих исследованиях составило

14,5 часа. Авторы описали значительные преимущества в восстановлении сердечного выброса, коронарного кровотока, давления в левом желудочке и релаксации миокарда после длительного периода А-СОР по сравнению с группой изолированной фармакохолодовой консервации [30].

Учитывая результаты экспериментальных исследований, остается неясным, почему СОР не получила широкой поддержки. Возможно, «барьер» прямого и умышленного введения воздушной смеси в сосудистое русло, сформированный общими представлениями клиницистов об опасности эмболии, по-прежнему заставляет скептически относиться к безопасности СОР. Техническое проведение персиффуляции, учитывая необходимость непрерывной подачи газа в корень аорты на всем протяжении этапа имплантации сердца, не оказывает существенного влияния на ход операции. Более того, нами не было получено данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии СОР на восстановление насосной функции сердца по сравнению с контрольной группой, так, при исследовании маркеров ишемии миокарда определялось достоверное повышение концентрации ЛДГ, тропонина I, КФК-МВ и лактата в оттекающей из коронарного сердца крови как в группе персиффуляции, так и в контрольной группе. Морфологические исследования также не показали значимых ишемических повреждений миокарда по сравнению с контрольной группой. Сохранялись целостность эндотелиальной выстилки сосудов и их проходимость. Кроме того, необходимо учитывать возможное влияние на результаты отсутствия какого-либо *cross-match* подбора, с развитием острого отторжения трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного эксперимента была доказана техническая возможность и безопасность проведения прямой внутрикоронарной кислородной персиффуляции на этапе кондиционирования донорского сердца *ex vivo*. При этом, по данным экспериментов, не было обнаружено значимых преимуществ коронарной персиффуляции по сравнению со стандартным протоколом фармакохолодовой консервации донорского сердца раствором Bretschneider. Отсутствие значимых отличий функциональной, биохимической и структурной целостности трансплантата между группами, возможно, объясняется коротким периодом консервации органа и малым периодом наблюдения, что требует проведения более обширных и длительных наблюдений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation*, 2010; 29 (8): 914–956.
2. Фомичев АВ, Хван ДС, Агаева ХА, Жульков МО, Доронин ДВ, Чернявский АМ. Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (8): 4011. Fomichev AV, Khvan DS, Agaeva HA, Zhulkov MO, Doronin DV, Chernyavsky AM. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 4011. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4011>.
3. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS et al. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation*. 2008; 86 (4): 542–547. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31818149b9>.
4. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010 Aug 27; 90 (4): 444–450. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb. PMID: 20622755.
5. Schnitzler MA, Hauptman P, Takemoto S, Burroughs TE, Salvalagio P, Lentine KL et al. The impact of cold ischemia time on the life-year benefit of heart transplant. *Transplantation*. 2006; 82 (1): 382.
6. Жульков МО, Фомичев АВ, Альсов СА, Кливер ЕН, Чернявский АМ. Современное состояние проблемы и результаты *ex vivo* перфузии донорских сердец. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 143–146. Zhulkov MO, Fomichev AV, Alsov SA, Cleaver EN, Chernyavsky AM. Current state of the problem and results of *ex vivo* perfusion of donor hearts. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 143–146. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>.
7. Хороненко ВЭ, Мандрыка ЕА, Баскаков ДС, Суворин ПА. Адьювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 1: 35–43. Khoronenko VE, Mandryka EA, Baskakov DS, Suvorin PA. Adjuvant cardioprotection in thoracic oncosurgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019; 1: 35–43. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201901135>.
8. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int*. 2015 Jun; 28 (6): 634–642. doi: 10.1111/tri.12361. Epub 2014 Jul 7. PMID: 24853906.
9. Imber CJ, St Peter SD, Lopez de Cenarruzabeitia I, Pigott D, James T, Taylor R et al. Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation. *Transplantation*. 2002 Mar 15; 73 (5): 701–709. doi: 10.1097/00007890-200203150-00008. PMID: 11907414.
10. Bagul A, Hosgood SA, Kaushik M, Kay MD, Walker HL, Nicholson ML. Experimental renal preservation by normothermic resuscitation perfusion with autologous blood. *Br J Surg*. 2008 Jan; 95 (1): 111–118. doi: 10.1002/bjs.5909. PMID: 17696214.
11. Osaki S, Ishino K, Kotani Y, Honjo O, Suezawa T, Kanki K, Sano S. Resuscitation of non-beating donor hearts using continuous myocardial perfusion: the importance of controlled initial reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun; 81 (6): 2167–2171. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.01.066. PMID: 16731148.
12. Collins MJ, Moainie SL, Griffith BP, Poston RS. Preserving and evaluating hearts with *ex vivo* machine perfusion: an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug; 34 (2): 318–325. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.03.043. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539041; PMCID: PMC2649718.
13. Magnus R. Die Thätigkeit des überlebenden Säugethierherzens bei Durchströmung mit Gasen. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1902; 47: 200–208. <https://doi.org/10.1007/BF01929646>.
14. Denecke H, Isselhard W, Stelter W, Berger M, Sachweh D. Recovery of the kidney from aerobic and anaerobic ischemia in deep hypothermia. *Eur Soc Exp Surgery*. 1971: 182.
15. Suszynski TM, Rizzari MD, Scott WE 3rd, Tempelman LA, Taylor MJ, Papas KK. Persufflation (or gaseous oxygen perfusion) as a method of organ preservation. *Cryobiology*. 2012 Jun; 64 (3): 125–143. doi: 10.1016/j.cryobiol.2012.01.007. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22301419; PMCID: PMC3519283.
16. Reddy MS, Carter N, Cunningham A, Shaw J, Talbot D. Portal Venous Oxygen Persufflation of the Donation after Cardiac Death pancreas in a rat model is superior to static cold storage and hypothermic machine perfusion. *Transpl Int*. 2014 Jun; 27 (6): 634–639. doi: 10.1111/tri.12313. Epub 2014 Apr 12. PMID: 24628941.
17. Arata K, Iguro Y, Yotsumoto G, Ueno T, Terai H, Sakata R. Use of continuous retrograde gaseous oxygen persufflation for myocardial protection during open heart surgery. *Surg Today*. 2010 Jun; 40 (6): 549–554. doi: 10.1007/s00595-008-4093-z. Epub 2010 May 23. PMID: 20496137.
18. Kuhn-Régnier F, Bloch W, Tsimpoulis I, Reismann M, Dagktekin O, Jeschkeit-Schubbert S et al. Coronary oxygen persufflation for heart preservation in pigs: analyses of endothelium and myocytes. *Transplantation*. 2004 Jan 15; 77 (1): 28–35. doi: 10.1097/01.TP.0000090162.96787.D0. PMID: 14724431.
19. Fischer JH. Methods of Cardiac Oxygen Persufflation. *Organ Preserv Reengineering*. 2011: 105–126.
20. Reichenspurner H, Russ C, Uberfuhr P, Nollert G, Schlüter A, Reichart B et al. Myocardial preservation using HTK solution for heart transplantation. A multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993; 7 (8): 414–419. doi: 10.1016/1010-7940(93)90005-v. PMID: 8398188.
21. Steinberg JB, Doherty NE, Munfakh NA, Geffin GA, Titus JS, Hoaglin DC et al. Oxygenated cardioplegia: the metabolic and functional effects of glucose and insu-

- lin. *Ann Thorac Surg.* 1991 Apr; 51 (4): 620–629. doi: 10.1016/0003-4975(91)90322-h. PMID: 2012422.
22. Effect of oxygenation and consequent pH changes on the efficacy of St. Thomas' Hospital cardioplegic solution – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1908927/> (accessed: 12.05.2022).
23. Retrograde perfusion of the coronary arteries with gaseous oxygen cardiopulmonary bypass – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5901448/> (accessed: 12.05.2022).
24. Sabiston Jr DC, Talbert JL, Riley Jr LH, Blalock A. Maintenance of the heart beat by perfusion of the coronary circulation with gaseous oxygen. *Annals of Surgery.* 1959; 150 (3): 361.
25. Retrograde perfusion of the coronary sinus with gaseous oxygen – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13836716/> (accessed: 16.05.2022).
26. Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13422152/> (accessed: 16.05.2022).
27. Sinusal standstill with ventricular automatism during retrograde perfusion of the coronary sinus under hypothermia for direct surgical approach to the aortic valves: an experimental study – PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13576547/> (accessed: 16.05.2022).
28. Kuhn-Régnier F, Fischer JH, Jeschkeit S. Coronary oxygen persufflation for long-term myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Sep; 46 Suppl 2: 308–312. doi: 10.1055/s-2007-1013091. PMID: 9822185.
29. Fischer JH, Kuhn-Régnier F, Jeschkeit S, Switkowski R, Bardakcioglu O, Sobottke R, Rainer de Vivie E. Excellent recovery after prolonged heart storage by preservation with coronary oxygen persufflation: orthotopic pig heart transplantations after 14-hr storage. *Transplantation.* 1998 Dec 15; 66 (11): 1450–1459. doi: 10.1097/00007890-199812150-00007. PMID: 9869085.
30. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res.* 1991 Jun; 68 (6): 1713–1721. doi: 10.1161/01.res.68.6.1713. PMID: 2036720.

Статья поступила в редакцию 14.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 14.06.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-121-129

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ СЕЛЕКТИВНОЙ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ И ДУГЕ АОРТЫ

Д.М. Бондаренко, А.Г. Сдвигова, Г.А. Акопов, А.С. Иванов, М.К. Луговский, А.Ф. Афанасьев, Р.Ю. Бангаров

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

Расслаивающая аневризма аорты представляет собой одно из самых опасных заболеваний аорты, часто приводящее к развитию серьезных осложнений или летальному исходу. В настоящее время в связи с возросшим уровнем диагностики и скорости оказания помощи пациентам с заболеваниями аорты возникла потребность в усовершенствовании подходов к лечению данной патологии. В настоящей статье приводятся результаты применения методики, разработанной в нашем Центре, по селективной перфузии головного мозга (СПГМ) при выполнении протезирования дуги аорты в условиях циркуляторного ареста. Хирургическое лечение проводится в экстренном порядке. При данных операциях особое внимание уделяется профилактике неврологических осложнений. По результатам проведенного анализа эффективности и безопасности разработанной нами методики СПГМ получены положительные результаты. При анализе 10 наблюдений протезирования дуги аорты данных, свидетельствующих о наличии неврологических осложнений, получено не было. Данная методика позволяет проводить более адекватный мониторинг за выполнением перфузии во время реконструктивных вмешательств на восходящем отделе и дуге аорты по сравнению с классической методикой перфузии.

Ключевые слова: реконструкция восходящего отдела и дуги аорты, расслаивающая аневризма аорты, селективная антеградная перфузия головного мозга, циркуляторный арест, ишемические повреждения головного мозга.

USING A NEW SELECTIVE ANTEGRADE CEREBRAL PERFUSION TECHNIQUE FOR ASCENDING AORTA AND AORTIC ARCH REPAIR

D.M. Bondarenko, A.G. Sdvigova, G.A. Akopov, A.S. Ivanov, M.K. Lugovskii, A.F. Afanasiev, R.Yu. Bangarov

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

Dissecting aortic aneurysm is one of the most dangerous diseases of the aorta, often leading to severe complications or death. Currently, due to the increased level of diagnosis and the speed of care for patients with aortic diseases, there is now a need to improve approaches to the treatment of this condition. This paper presents the outcomes of a technique developed at our center, Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, for selective antegrade cerebral perfusion (SACP) when performing prosthetic replacement of the aortic arch under circulatory arrest. Surgical treatment is performed on an emergency basis. During these surgeries, we focused on preventing neurological complications. Analysis of the efficacy and safety of our SACP technique shows that we obtained positive outcomes. In the analysis of 10 cases of aortic arch replacement,

Для корреспонденции: Луговский Максим Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (926) 590-62-05. E-mail: lugovskiymax@gmail.com

Corresponding author: Maxim Lugovskiy. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 590-62-05. E-mail: lugovskiymax@gmail.com

there was no evidence indicating the presence of any neurological complication. This technique allows for more adequate monitoring of perfusion during reconstructive interventions on the ascending aorta and aortic arch than the classical perfusion technique.

Keywords: ascending aorta and aortic arch repair; dissecting aortic aneurysm, selective antegrade cerebral perfusion, circulatory arrest, ischemic brain injury.

Хирургия дуги аорты остается одним из самых сложных направлений кардиохирургии. Основной патологией, приводящей к необходимости хирургического вмешательства на восходящем отделе аорты и дуге, является расслаивающая аневризма (рис. 1).

Расслаивающая аневризма (РА) аорты представляет собой образование дефекта (разрыва) внутренней эластической мембраны аорты с последующим поступлением крови в дегенеративно измененный средний слой, образованием внутрстеночной гематомы и распространением на внутренний и наружный слои с формированием дополнительного внутрисосудистого канала (ложного просвета) (рис. 2). Расслоение чаще происходит в дистальном (антеградном) направлении, реже – в проксимальном (ретроградном) [1, 2].

Расслаивающая аневризма аорты является неотложным состоянием (требующим хирургической коррекции в максимально короткие сроки), которое даже при оптимальном лечении может быстро привести к смерти. Если РА проходит через все три слоя, то формируется полный разрыв стенки, что приводит к массивному кровотечению. Смертность в результате разрыва составляет 80%, а половина пациентов умирают на догоспитальном этапе [3, 6–10].

Артериальная гипертензия является одной из основных причин развития расслаивающих аневризм. У большинства пациентов с РА отмечается наличие данного заболевания. Дисплазии соединительной ткани и врожденные заболевания часто сочетаются с синдромами Марфана, Элерса–Данло, врожденным двустворчатым клапаном, коарктацией аорты, синдромом Тернера, гигантоклеточным аортитом, рецидивирующим полихондритом и другими заболеваниями, что также является важным фактором в развитии расслаивающих аневризм.

Беременность тоже является фактором риска расслоения аорты. В 50% случаев у женщин моложе 40 лет расслоение возникает именно во время беременности. Наиболее высокая частота РА приходится на III триместр беременности [2–7]. Аортиты, закрытые травмы грудной клетки, атеросклероз аорты в сочетании с гипертонической болезнью и токсикоз беременных также сопровождаются расслоением и даже разрывом аневризмы аорты в качестве осложнения [2, 4, 5].

Описаны случаи расслаивающей аневризмы аорты после хирургических процедур, когда в аорту вводят устройства для контрпульсации или канюлируют

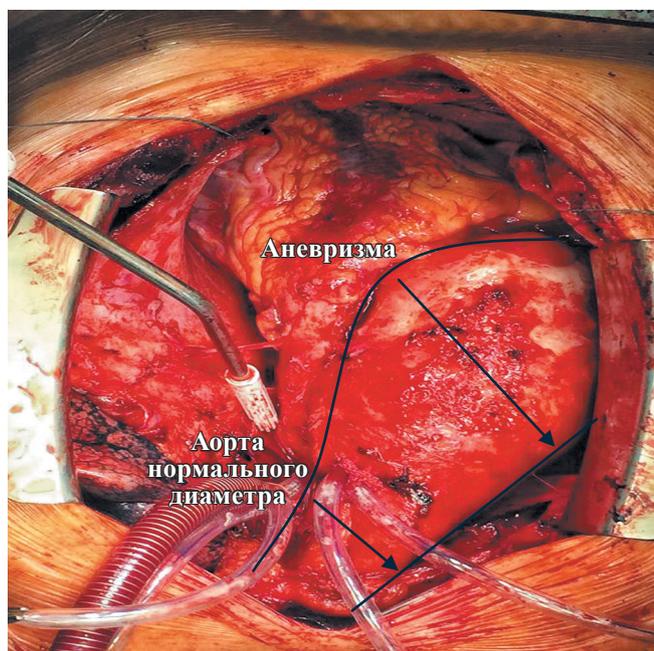


Рис. 1. Аневризма аорты

Fig. 1. Aortic aneurysm

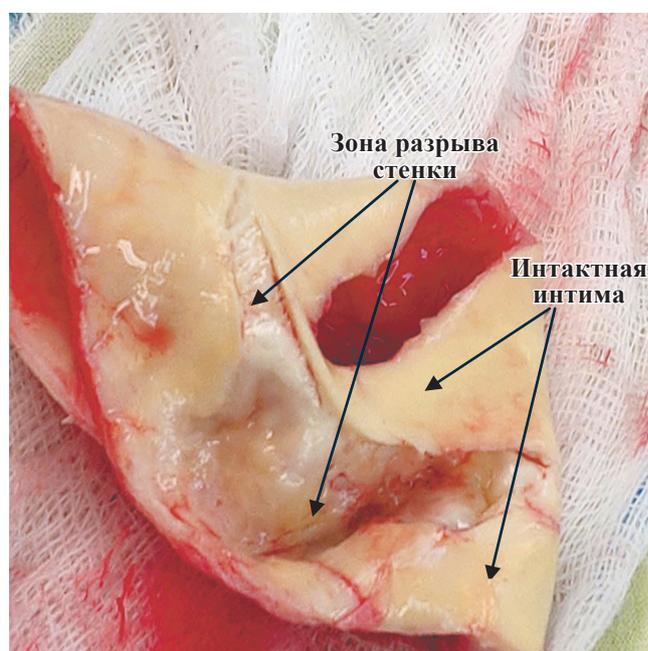


Рис. 2. Фрагмент иссеченного участка восходящей аорты с расслоением

Fig. 2. Excised section of the dissected ascending aorta

аорты или ее основные ветви. Существует мнение, что ятрогенная расслаивающаяся аневризма аорты является редким осложнением. В отличие от спонтанного ятрогенное расслоение наблюдается у людей старших возрастных групп и чаще сопровождается атеросклерозом. Травма редко приводит к расслаивающейся аневризме [4–10].

Классификация расслаивающихся аневризм аорты основана на локализации проксимального разрыва внутренней оболочки аорты и протяженности расслоения.

Классификация РА, предложенная Michael Ellis DeBakey (1965 г.), предусматривает анатомическое описание вариантов расслоения (рис. 3). Он разделяет расслоение в зависимости от места начала и степени расслоения:

тип I – начало расслоения в восходящей части аорты, далее распространяется на дугу и часто дистально за ее пределы;

тип II – ограничивается восходящей аортой;

тип III – начало в нисходящей аорте, но распространяется дистально, редко распространяется проксимально.

Согласно Стенфордской классификации РА (1970 г.), все случаи разрывов аорты могут быть разделены на две группы – А и В, в зависимости от того, какой отдел аорты участвует.

Группа А включает наличие расслоения в восходящей аорте и/или дуге аорты, и возможно, нисходящей аорте. Она включает в себя типы I, II и III по классификации DeBakey. Также возможно ретроградное распространение расслоения (возникает в нисходящей аорте или дуге аорты, но распространяется на восходящую аорту).

Группа В включает наличие расслоения в нисходящей аорте (дистальнее отхождения левой подключичной артерии), без участия восходящей аорты или дуги аорты. Она включает в себя DeBakey типа III без ретроградного продолжения в восходящий отдел аорты [2, 6, 7, 10].

В настоящее время рассматривается два основных механизма образования расслаивающейся аневризмы: разрыв или растяжение интимы аорты и развитие интрамуральной гематомы. Данный механизм наиболее распространен и чаще упоминается в литературе. Разрыв эндотелиального слоя аорты возникает обычно в связи с гипертензией и/или дилатацией сосуда. Разделение слоев аорты происходит вследствие воздействия пульсовой волны крови. Наиболее часто разрыв интимы образуется в восходящей части аорты, непосредственно выше ее синусов. В 60% случаев разрыв локализуется на передней поверхности восходящей аорты, дистальное расположение по отношению к левой подключичной артерии в 30%, в пределах дуги аорты – 10% [6, 10].

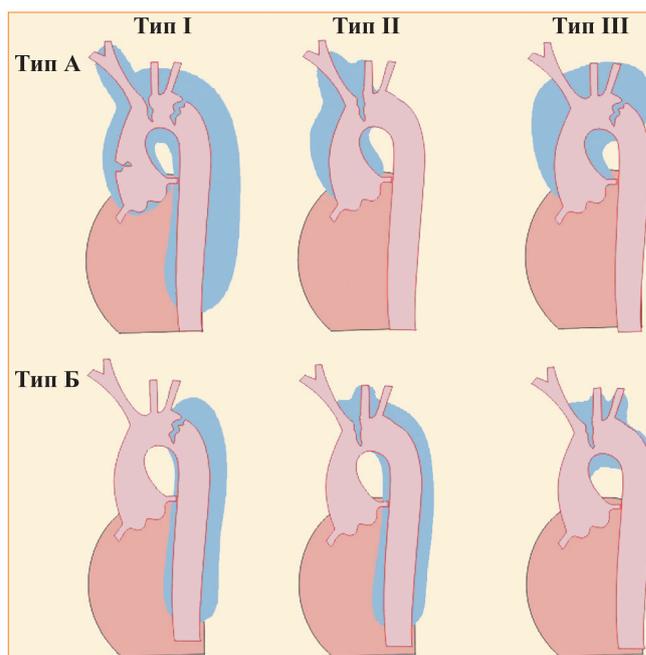


Рис. 3. Классификация расслоений аорты по распространенности: DeBakey (1965 г.) и Stanford (1970 г.)

Fig. 3. Classification of aortic dissections by prevalence: DeBakey (1965) and Stanford (1970)

Гораздо более сложным является второй механизм расслоения аорты. Разрывы *vasa vasorum*, и как следствие, образование интрамуральной гематомы, распространяющейся в пределах среднего слоя стенки аорты, приводят к разрыву интимы. Данный механизм встречается не более чем в 10% случаев.

Несмотря на достижения и усовершенствования хирургических и перфузионных методов за последние 30 лет, смертность, заболеваемость, и в частности частота церебральных осложнений, остаются выше, чем при процедурах, проводимых на более проксимальном отделе аорты. Традиционные подходы в профилактике церебральных повреждений сосредоточены на использовании следующих концепций во время замены дуги: циркуляторный арест в условиях глубокой системной гипотермии (10–15 °С), ретроградная перфузия головного мозга через яремные вены на фоне циркуляторного ареста при умеренной гипотермии (25–30 °С), антеградная селективная перфузия головного мозга на фоне циркуляторного ареста при умеренной гипотермии (25–30 °С) – методика, которой сейчас придерживается большинство мировых клиник [11].

ПУТИ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Преимуществом глубокого гипотермического циркуляторного ареста (ГГЦА) является сухое и свободное от канюль операционное поле. Однако имеется ряд значимых недостатков. Во-первых, процесс охлаждения и согревания приводит к зна-

чительному увеличению продолжительности искусственного кровообращения (ИК) и связанной с этим послеоперационной органной дисфункции. Развиваются также выраженные явления коагулопатии и увеличение связанных с этим рисков развития неконтролируемого спонтанного кровотечения [11]. Во-вторых, в течение периода согревания есть вероятность ишемического реперфузионного повреждения головного мозга [12], нарушения нормальных механизмов регуляции мозгового кровообращения и образования избыточных градиентов церебральной температуры [13], которые усугубляют другие источники церебрального повреждения. В-третьих, формирование анастомозов по открытой методике во время ГГЦА увеличивает риск попадания материальных и воздушных эмболов как в церебральный, так и в дистальные отделы сосудов. Время, доступное для выполнения сложной реконструкции дуги в условиях ГГЦА, ограничено, так как длительные периоды ареста связаны с пропорциональным увеличением частоты повреждений головного мозга и органов-мишеней [14]. Следует отметить, что минимальные нарушения мозговой функции могут возникнуть при ГГЦА длительностью даже 20 минут [10]. Потенциально это указывает на то, что любой период ГГЦА может вызывать неблагоприятный неврологический исход. Подобное ограничение времени может привести к технически несовершенной реконструкции дуги, что в свою очередь может привести к ранним или поздним осложнениям.

В попытке обеспечить адекватный мозговой кровоток и таким образом продлить «безопасный» период ГГЦА многие центры внедрили вспомогательные методы церебральной перфузии. Некоторые центры, занимающиеся хирургией аорты в больших объемах, успешно адаптировали использование ретроградной перфузии головного мозга (РПГМ) в сочетании с ГГЦА [13]. Однако в настоящее время публикуют экспериментальные и клинические исследования, показывающие ограниченное снабжение мозга питательными веществами при РПГМ, и выдвигаются предположения о чрезмерном ретроградном перфузионном давлении и связанном с ним отеке мозга, усугубляющие церебральное повреждение [4, 5].

В отличие от РПГМ селективная антеградная перфузия головного мозга (СПГМ) более широко используется и обеспечивает адекватный мозговой кровоток [8]. Методы делятся на 2 основные группы: 1) раздельная канюляция отдельных сосудов, 2) использование участков канюляции ветвей дуги, таких как подмышечная, безымянная или сонная артерия. Тем не менее у обоих методов есть свои недостатки. Прямая канюляция ветвей через открытую дугу может привести к атероматозным и воздушным эмболам. Кроме того, поскольку до и после введения перфузионной канюли бывают периоды остановки

кровообращения, необходимо применение глубокой гипотермии. С другой стороны, катетеризация ветвей дуги на периферии операционного поля (например, подмышечной артерии) позволяет избежать многих из этих недостатков, но имеет при этом свои. Период реконструкции дуги выполняется с одним притоком и зависит от коллатералей, потенциально обеспечивающих перенос потока в контрлатеральное полушарие. Это создает возможность возникновения ипсилатеральной гиперперфузии и/или контрлатеральной гипоперфузии, в зависимости от того, является ли поток чрезмерным или слишком скудным.

Важно отметить, что как антеградные, так и ретроградные методы церебральной перфузии не обеспечивают перфузию других жизненно важных органов и полностью полагаются на глубокую гипотермию для защиты таких органов, как почки, печень и спинной мозг. Иногда утверждается, что СПГМ обеспечивает перфузию дистальных органов через коллатерали верхней и нижней части тела [13]. Однако сомнительно, обеспечивает ли такой побочный поток реальный поток питательных веществ в условиях открытых дистальных анастомозов, когда большая часть потока неизбежно попадает по пути наименьшего сопротивления – непосредственно в отсосы АИК. Важно отметить, что мальперфузия жизненно важных органов может легко остаться без должного внимания, поскольку ее последствия не так очевидны, как ОНМК. Но несмотря на это, ее воздействие может быть столь же опасным, проявляясь в виде коагулопатии, желудочно-кишечного кровотечения, сепсиса и полиорганной недостаточности [5].

Целью настоящего исследования является анализ собственного опыта применения оригинальной методики селективной антеградной перфузии головного мозга при реконструктивных вмешательствах на восходящем отделе и дуге аорты для решения задач по усовершенствованию протокола перфузионного обеспечения хирургической реконструкции дуги аорты и самой процедуры в целом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 10 пациентов, которым в период с 2019-го по 2021 г. были выполнены реконструктивные операции на восходящем отделе и дуге аорты в условиях искусственного кровообращения (ИК), циркуляторного ареста и селективной антеградной перфузии головного мозга по разработанной нами методике (СПГМ), патент № RU2734136C1.

Известные на сегодняшний день способы СПГМ не позволяют обеспечить контроль объемной скорости перфузии изолированно в артериях каждой гемисферы головного мозга, а также не позволяют точно оценить перфузионное давление в брахиоцефальном стволе (БЦС) и левой общей сонной арте-

рии (ЛОСА). После прекращения циркуляторного ареста контроль давления в БЦС и ЛОСА возможен только с помощью окклюдера на магистрали церебральной перфузии или в одной общей магистрали, которая на операционном столе раздваивается с помощью переходника-тройника. Имеющиеся методики не позволяют производить отдельный контроль и коррекцию температуры головного мозга и тела пациента.

Кроме того, известные способы являются сложными, так как требуют проведения ультразвуковой доплерографии БЦС, ЛОСА, левой аксиллярной артерии, а также транскраниальной доплерографии среднемозговой артерии.

В связи с этим был применен разработанный в НИИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова способ селективной билатеральной перфузии головного мозга.

Этот метод позволяет проводить перфузию головного мозга системой селективной билатеральной перфузии головного мозга, объединенной с физиологическим блоком таким образом, что появляется возможность выполнить отдельную подачу оксигенированной крови по БЦС и ЛОСА с заданной объемной скоростью и температурой под контролем давления в каждой линии (рис. 4).

Данная система включает: кардиотомный резервуар (1), первый насос (2), оксигенатор (3), выход которого связан с портом артериальной магистрали (6), порт (17) левой общей сонной артерии (ЛОСА), порт (18) брахиоцефального ствола (БЦС), второй насос (11), отличающийся тем, что дополнительно включает циркуляционный резервуар (7), теплообменник (9), третий насос (12), первый (5), второй (13) и третий (14) датчики давления, шесть (4, 8, 10, 15, 16, 19) тройников-разветвителей, причем выход оксигенатора соединен последовательно с портом артериальной магистрали через первый тройник-разветвитель и первый датчик давления, один из портов первого тройника-разветвителя соединен с первым портом второго тройника-разветвителя, последовательно соединяющим входы циркуляционного резервуара и теплообменника; выход теплообменника через третий тройник связан с портами ЛОСА и БЦС индивидуальными магистралями, одна из которых содержит второй насос и второй датчик давления, а другая – третий насос и третий датчик давления, при этом выход циркуляционного резервуара соединен через четвертый, пятый и шестой тройники с магистралями ЛОСА и БЦС.

Преимущество использованной системы селективной билатеральной перфузии головного мозга заключается в обеспечении возможности изолированного контроля и коррекции объемной скорости перфузии и перфузионного давления в обеих гемисферах головного мозга, а также независимой тер-

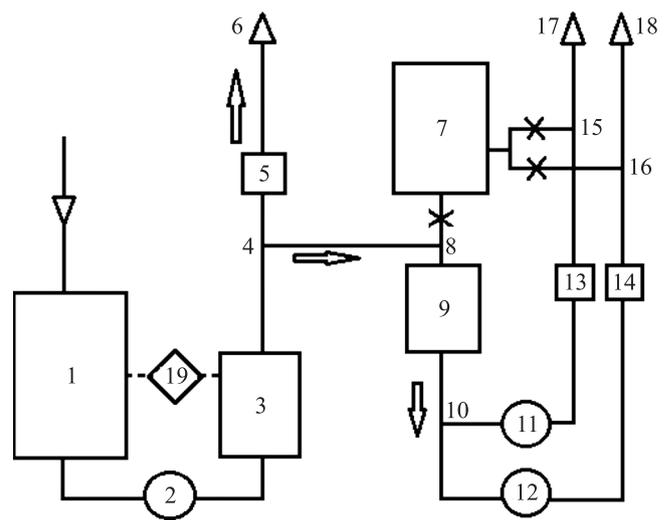


Рис. 4. Система для селективной билатеральной перфузии головного мозга при реконструктивной операции на дуге аорты, проводимой в условиях искусственного кровообращения

Fig. 4. System for bilateral selective antegrade cerebral perfusion during reconstructive surgery on the aortic arch under cardiopulmonary bypass

морегуляции контуров кровообращения головного мозга и тела пациента.

Медико-технический результат заключается в профилактике и снижении неврологических осложнений, уменьшении частоты развития полиорганной недостаточности, обеспечении возможности ранней активизации пациента и направлен на снижение госпитальной летальности при выполнении операций на дуге аорты и ее ветвях, проводимых в условиях гипотермии и циркуляторного ареста с фармакоологической кардиopleгией за счет пролонгированной гипотермии головного мозга на этапе согревания пациента, контроля скорости перфузии и давления в артериях каждой гемисферы головного мозга.

Этап вмешательства на восходящем отделе аорты представлял собой супракоронарное протезирование восходящей аорты, протезирование корня аорты клапаносодержащим кондуитом с имплантацией в него устьев коронарных артерий (по методике Н.Н. Bentall и А. DeVono). Этап вмешательства на дуге аорты представлял собой полное или частичное протезирование дуги аорты многобланшевым протезом. При наличии расслоения в нисходящей грудной аорте для прекращения функции ложного канала использовалась методика «хобот слона», разработанная Н. Vorst.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данную статью включен анализ историй болезней 10 пациентов, поступивших с диагнозами: расслоение аорты, тип I и тип II по De Bakey.

Количество пациентов мужского пола – 5 человек, женского пола – 5 человек. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 14,5$ года.

Из всей группы у 10% (1 пациент) выполнялась повторная операция в условиях ИК (реимплантация корня аорты по методике David синтетическим протезом «Gelweave-30», аннулопластика митрального клапана опорным кольцом «МедИнж-34», аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом «МедИнж-30» и экзопротезирование восходящего отдела аорты и дуги синтетическим протезом «Gelweave-32» в условиях ИК, циркуляторного ареста и СПГМ), остальные 90% были прооперированы первично.

Среди всех пациентов 40% при поступлении отмечали боли в грудной клетке. При этом жалобы на одышку разной степени интенсивности отмечались у 70% пациентов. Патологические шумы на аорте при первичном осмотре были выявлены у 4 пациентов из 10. Трое пациентов были госпитализированы в тяжелом состоянии и прооперированы по жизненным показаниям в экстренном порядке. Стоит отметить, что нарушения ритма на дооперационном этапе присутствовали у 30% больных, где 20% имели исходно мерцательную аритмию, а 10% – наджелудочковую экстрасистолию. У остальных пациентов нарушений ритма отмечено не было. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) составила $\sim 72 \pm 16,37$ уд/мин. Предоперационное обследование больных включало выполнение ЭхоКГ и МСКТ ОГК с внутривенным контрастированием. Средний диаметр фиброзного кольца (ФК) аортального клапана составил $2,36 \pm 0,13$ см, синотубулярного отдела аорты (СТО) – $3,91 \pm 0,59$ см, средний диаметр восходящего отдела аорты и дуги составил $5,63 \pm 1,05$ и $3,8 \pm 0,45$ см соответственно. Анализ объемных фракций левого желудочка (ЛЖ) показал: средний показатель КДО – $133,9 \pm 57,3$ мл; средний показатель КСО – $58,2 \pm 28,69$ мл; средний показатель УО – $75,8 \pm 28,35$ мл; средняя ФВ составила $55,7 \pm 7,44\%$. В 70% случаев в полости перикарда по данным ЭхоКГ обнаруживалось от 50 до 100 мл жидкости. Пациентов с двустворчатым аортальным клапаном (АК) среди обследованных пациентов выявлено 20%, тогда как основную массу составили именно пациенты с трехстворчатым клапаном аорты. Средний пиковый градиент составил $10,07 \pm 3,66$ мм рт. ст. У большинства пациентов (70%) наблюдалась недостаточность аортального клапана 2-й степени; на митральном клапане (МК) – 80% недостаточности 1-й степени. В двух случаях отмечалась недостаточность 2-й степени, при этом у одного из них ранее была выполнена пластика МК на опорном кольце. Явления легочной гипертензии 1-й степени отмечались у 30% больных.

По данным МСКТ расслоение аорты выявлено у всех пациентов. У 80% выявлено расслоение аорты I типа по De Bakey, а у 20% – расслоение II типа.

Объем оперативного вмешательства у выбранных пациентов распределился следующим образом:

- у 40% супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты и ее дуги (рис. 5, а);
- у 20% супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты и гемидуги (рис. 5, б);
- у 10% протезирование восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом с имплантацией устьев коронарных артерий по методике Kouchoucus + дуги аорты;
- у 30% протезирование дуги аорты многобраншевым протезом с низведением синтетического протеза в нисходящую грудную аорту по методике «хобот слона» (рис. 5, в).

Среднее время выполнения вышеуказанных операций составило $326,5 \pm 62,10$ мин. Время пережатия аорты в среднем составило $94,2 \pm 45,34$ мин. Селективная перфузия головного мозга в среднем длилась $49,4 \pm 40,78$ мин. Все операции были выполнены также в условиях умеренной гипотермии, средняя температура которой составила $25,9 \pm 2,06$ °С.

Всем пациентам после операции потребовалась кардиотоническая поддержка, преимущественно допамином со средней дозировкой 3,6 мкг/кг/мин, также были использованы добутамин в среднем 2,25 мкг/кг/мин. В двух случаях пациентам вводили адреналин в дозировках 80 и 10 нг/кг/мин. Стоит отметить, что оба случая применения адреналина были у пациентов, прооперированных в экстренном порядке по жизненным показаниям.

Показатели скорости и потока перфузии отражают качество выполненной защиты миокарда (табл. 1). Перфузия коронарного русла осуществлялась селективным антеградным путем во всех 10 случаях. В 30% случаев для кардиopleгии использовался раствор Кустодиол (2 л), а в остальных случаях калиевый кардиopleгический раствор на основе крови по Calafiore.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что средние показатели перфузии коронарных артерий находились в допустимых значениях во всех эпизодах

Таблица 1

Показатели проведенной селективной антеградной кардиopleгии

Indicators of the Selective antegrade cardioplegic perfusion conducted

Плегическая канюля	Поток, мл/мин	Соппротивление, мм рт. ст.
ЛКА, ср. ± ст. откл.	$185 \pm 14,4$	$100,1 \pm 8,4$
ПКА, ср. ± ст. откл.	$156,2 \pm 21,6$	$106 \pm 10,6$

кардиоплегии. В частности, отсутствие высокого сопротивления в коронарных артериях и оптимальные скорости потоков по обеим канюлям указывают на адекватность защиты миокарда во время выполнения вышеупомянутых операций. Кардиоплегия проводилась раствором на основе 15% KCL + MgSO₄ + лидокаин со скоростью перфузии 150–200 мл/мин в течение 2,5 мин.

Благодаря новой методике СПГМ во время циркуляторного ареста и на этапе формирования анастомозов также были определены параметры перфузии ГМ (табл. 2).

В представленной таблице отражены показатели скорости перфузии и сопротивления в БЦС и ЛОСА. Данные характеристики позволили на протяжении всей перфузии ГМ осуществлять контроль, а также регулировать поток в каждой гемисфере по отдельности (при использовании церебрального оксиметра NONIN Sen Smart), что, в свою очередь, повысило возможность предупреждения эпизодов гипо- и гиперперфузии.

Оптимальные показатели скорости перфузии и сопротивления в БЦС и ЛОСА на протяжении всего периода от канюляции и до формирования анастомозов говорят о качественно выполненной перфузии головного мозга. Церебральная оксиметрия (SctO₂),

Таблица 2
Характеристики выполненной антеградной ПГМ по новой методике
Characteristics of the antegrade cerebral perfusion performed using the new technique

Перфузионная канюля	Поток, мл/мин	Сопротивление, мм рт. ст.
БЦС, ср. ± ст. откл.	165 ± 23,6	67,1 ± 16,7
ЛОСА, ср. ± ст. откл.	182 ± 12,4	70,8 ± 18,1

выполнявшаяся оксиметром NONIN Sen Smart, в среднем составила 68 ± 4,3% справа и 66 ± 6,2% слева, что также отражает эффективность примененной методики перфузии ГМ. Средние значения краниальной оксиметрии в течение всей операции находились в пределах 63–72%.

Лабораторные показатели, представленные в табл. 3 и 4, в свою очередь, свидетельствуют об отсутствии значимых метаболических нарушений во время выполненных операций.

Во время всего периода ИК производился онлайн-мониторинг газового состава артериальной и венозной крови (использовался аппарат CPI-500). Калибровка и контроль показателей крови производились каждые 30 минут от начала ИК с помощью лабора-

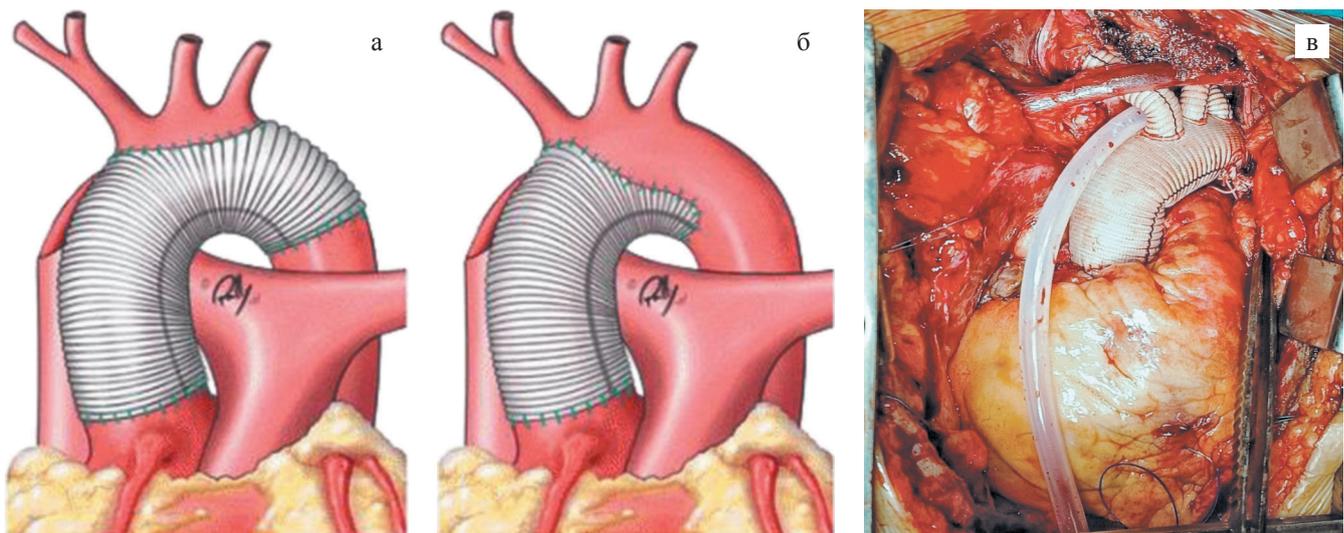


Рис. 5. Виды оперативных вмешательств: а – протезирование восходящего отдела аорты и дуги (https://www.researchgate.net/figure/230826243_fig1_Figure-3-Supracommissural-replacement-of-the-ascending-aorta-b-hemiarch-replacement-c); б – супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты и гемидуги (https://www.researchgate.net/figure/230826243_fig1_Figure-3-Supracommissural-replacement-of-the-ascending-aorta-b-hemiarch-replacement-c); в – супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты и ее дуги многобраншевым протезом с низведением синтетического протеза в нисходящую грудную аорту по методике «хобот слона» Н. Borst

Fig. 5. Types of surgical interventions: a – prosthetic replacement of the ascending aorta and aortic arch (https://www.researchgate.net/figure/230826243_fig1_Figure-3-Supracommissural-replacement-of-the-ascending-aorta-b-hemiarch-replacement-c); б – supracoronary ascending aortic and hemiarch replacement (https://www.researchgate.net/figure/230826243_fig1_Figure-3-Supracommissural-replacement-of-the-ascending-aorta-b-hemiarch-replacement-c); в – supracoronary ascending aortic and aortic arch replacement with a multi-branch prosthesis by lowering the synthetic prosthesis into the descending thoracic aorta according to Hans Borst's elephant trunk procedure

торной диагностики, что позволило поддерживать оптимальные концентрации основных показателей газового и ионного составов крови. На протяжении всего периода ИК данные показатели варьировались, но оставались в пределах нормальных значений благодаря регулярному контролю и коррекции метаболических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам применения разработанной методики СПГМ подтверждена клиническая эффективность данного метода. Он позволяет в полном объеме мониторировать показатели объема перфузии, периферического сопротивления сосудистого русла в каждой гемисфере, контролировать уровень оксигенации и производить независимую терморегуляцию контуров кровообращения головного мозга и тела пациента.

Представленные результаты также позволяют считать метод безопасным и потенциально способствующим ранней активизации, снижению частоты неврологических осложнений, частоты развития полиорганной недостаточности и госпитальной летальности при вмешательствах на дуге аорты и ее ветвях, проводимых в условиях гипотермии и циркуляторного ареста с фармакоологической кардиopleгией.

На фоне непродолжительного времени ИК, ЦА, достаточной перфузии ГМ, умеренной гипотермии, поддержания целевого уровня гематокрита прогнозируемо и логично выглядят исходы операции: короткий период нахождения в палате реанимации при отсутствии постоянного неврологического дефицита; отсутствие кардиальных, почечных осложнений, госпитальной и 30-дневной летальности.

Тщательный хирургический гемостаз на фоне качественного анестезиологического пособия позволил максимально снизить количество рестернотомий по поводу кровотечения до 1 случая из 10.

По данным МСКТ, в послеоперационном периоде радикальность выполненных реконструкций на восходящем отделе и дуге аорты не вызывает сомнений. В первые дни после операции у 100% пациентов восстанавливался синусовый ритм с частотой в среднем $79 \pm 12,37$ уд/мин. По данным ЭхоКГ, выполненной на вторые сутки после операции: средний диаметр фиброзного кольца (ФК) аортального клапана не изменился и составил $2,36 \pm 0,13$ см, синотубулярного отдела аорты (СТО) – $3,52 \pm 0,15$ см; средний диаметр восходящего отдела аорты и дуги составил $3,18 \pm 0,19$ и $3,8 \pm 0,45$ см соответственно.

Результаты оценки непосредственных результатов также не выявили развития значительных ишемиче-

Таблица 3

Параметры кислотно-щелочного состояния артериальной крови, отражающие метаболические изменения во время искусственного кровообращения (представлены средние значения)

Acid-base balance parameters of arterial blood, reflecting metabolic changes during cardiopulmonary bypass (mean values are presented)

Время	HCO ₃ , ммоль/л	pCO ₂ , мм рт. ст.	pO ₂ , мм рт. ст.	sO ₂ , %	Hb, г/л	Lac, ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	pH	A(BE), ммоль/л	S(BE), ммоль/л
5 мин	24,9	32,1	263,5	99,8	91,1	1,33	4,55	117,5	7,45	0,5	0,62
30 мин	23,35	28,37	224,7	99,1	91,12	1,5	4,61	132,12	7,49	-0,6	-0,42
60 мин	21,31	26,53	223,96	98,8	88,0	2,76	5,23	131,66	7,47	-2,98	-3,58
90 мин	20,3	30,22	198,8	98,6	82,08	3,9	4,02	134,8	7,40	-5,06	-4,8
120 мин	21,75	31,25	210,75	99,1	86,6	3,6	3,9	136	7,42	-3,25	-3,07

Таблица 4

Параметры кислотно-щелочного состояния венозной крови, отражающие метаболические изменения во время искусственного кровообращения (представлены средние значения)

Acid-base balance parameters of venous blood, reflecting metabolic changes during cardiopulmonary bypass (mean values are presented)

Время	HCO ₃ , ммоль/л	pCO ₂ , мм рт. ст.	pO ₂ , мм рт. ст.	sO ₂ , %	Hb, г/л	Lac, ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	pH	A(BE), ммоль/л	S(BE), ммоль/л
5 мин	24,72	33,38	82,45	86,55	91,62	1,42	4,56	133,75	7,47	0,48	0,6
30 мин	23,11	29,22	64,23	85,85	60,42	1,75	4,56	132,25	7,47	-1,33	-1,02
60 мин	22,23	32,0	28,55	78,43	87,33	3,06	5,63	131,83	7,42	-2,46	-2,21
90 мин	20,94	35,48	33,9	79,92	81,44	4,12	3,98	134,2	7,36	-4,32	-3,84
120 мин	22,2	37,6	37,975	78,9	86,27	3,05	3,92	135,75	7,38	-2,6	-2,27

ских повреждений головного мозга (ИПГМ). Данное осложнение выявлено у одного из пациентов и обусловлено исходным наличием у пациента зон ишемии головного мозга.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Белов ЮВ, Генс АП, Степаненко АБ, Чарчян ЭР, Савичев ДД. Хирургическое лечение больных с острым расслоением аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006; 12 (1): 103–110. Belov YuV, Gens AP, Stepanenko AB, Charchyan ER, Savichev DD. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s ostrym rassloeniem aorty. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2006; 12 (1): 103–110.
2. Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18 (5): 331–348.
3. Shalhub S, Wallace S, Okunbor O, Newhall K. Genetic aortic disease epidemiology, management principles, and disparities in care. *Semin Vasc Surg*. 2021; 34 (1): 79–88.
4. Чернявский АМ, Ляшенко ММ, Таркова АР, Сирота ДА, Хван ДС, Кретов ЕИ и др. Обзор гибридных вмешательств при заболеваниях дуги аорты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 4: 87–93. Chernyavskiy AM, Lyashenko MM, Tarkova AR, Sirota DA, Khvan DS, Kretov EI et al. Obzor gibridnykh vmeshatel'stv pri zabolevaniyakh dugi aorty [Hybrid procedures for aortic arch disease]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 4: 87–93.
5. Shatila W, Krajcer Z. Thoracic aortic disease: Can we safely cover the branches? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; 95 (6): 1169–1170.
6. Bossone E, Ranieri B, Romano L, Russo V, Barbuto L, Cocchia R et al. Acute Aortic Syndromes: Diagnostic and Therapeutic Pathways. *Heart Fail Clin*. 2020; 16 (3): 305–315.
7. Thakker PD, Braverman AC. Cardiogenetics: genetic testing in the diagnosis and management of patients with aortic disease. *Heart*. 2021; 107 (8): 619–626.
8. Saeyeldin A, Ziganshin BA, Zafar MA, Elefteriades JA. Bicuspid aortic disease: «Marfan light»? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157 (5): e240–e242.
9. Morello F, Santoro M, Fargion AT, Grifoni S, Nazerian P. Diagnosis and management of acute aortic syndromes in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2021; 16 (1): 171–181.
10. Jakob HG. Repair of aortic arch disease is undergoing a dramatic change within the next years. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018; 59 (4): 538–539.
11. Tchana-Sato V, Sakalihan N, Defraigne JO. La dissection aortique [Aortic dissection]. *Rev Med Liege*. 2018; 73 (5–6): 290–295.
12. Sen I, Erben YM, Franco-Mesa C, DeMartino RR. Epidemiology of aortic dissection. *Semin Vasc Surg*. 2021; 34 (1): 10–17.
13. Silaschi M, Byrne J, Wendler O. Aortic dissection: medical, interventional and surgical management. *Heart*. 2017; 103 (1): 78–87.
14. Yuan SM. Postpartum aortic dissection. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013; 52 (3): 318–22.

*Статья поступила в редакцию 21.02.2022 г.
The article was submitted to the journal on 21.02.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-130-132

DECELLULARIZED HOMOGRAFT FOR AORTIC VALVE REPLACEMENT TWO YEARS AFTER LUNG TRANSPLANTATION

P. Iablonskii¹⁻³, F. Ius^{1, 3}, I. Tudorache¹, A. Martens¹, S. Sarikouch¹, J. Salman¹,
A. Haverich¹, S. Cebotari¹

¹ Department of Cardiothoracic, Transplant and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ These authors share first authorship

Cardiac valvular surgery in patients after lung transplantation is a challenging procedure, reports are scarce. We report a 29-year-old patient who underwent concomitant mitral valve reconstruction and implantation of a decellularized aortic homograft two years after bilateral lung transplantation.

Keywords: decellularized homograft, cardiac surgery after lung transplantation.

INTRODUCTION

If lung transplanted patients develop heart valve disease, young age and the need for immunosuppression, regular transbronchial biopsies, and redo transplantation may influence operative strategy. While valvular reconstruction should be pursued whenever possible, the balance between the risk of bleeding in case of a mechanical substitute and future structural valve deterioration (SVD) in case of biological prostheses, should guide valvular prosthetic choice in case of replacement [1]. Recently, decellularized homografts have showed promising hemodynamics and durability and may represent an alternative to conventional biologic prosthesis [2].

We report the implantation of a decellularized aortic root allograft in a lung-transplanted patient who underwent concomitant mitral valve repair.

CASE DESCRIPTION

A 29-year-old female with severe pulmonary hypertension due to capillary hemangiomas was put on the waiting list for lung transplantation in December, 2017. The pre-transplant transthoracic echocardiography (TTE) showed trivial aortic and mitral insufficiency without morphological disturbances of the valve apparatus, severe impaired right ventricular function, mild tricuspid regurgitation and severe pulmonary hypertension.

In May, 2018 she developed right heart failure, was put on ECMO and transplanted 8 days later with ECMO removed by the end of surgery. The patient was discharged two months later.

In January, 2020 she was admitted at our institution due to new-onset dyspnea (NYHA III). Acute cellular and humoral rejection as well as infection were excluded. However, the TTE (Fig. 1, a and c) showed severe mitral

regurgitation due to fibrosis without annulus dilatation (Carpentier IIIa), moderate-to-severe aortic regurgitation, a slightly decreased left ventricular ejection fraction (LVEF, 50%) with a left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) of 55 mm. The tricuspid aortic valve showed fibrotic changes and central regurgitation due to failing leaflet coaptation, with low mean pressure gradient of 3 mmHg. The aortic annulus measured 22 mm. The left heart catheterization showed normal coronary arteries, and the right heart catheterization showed a normal pulmonary artery pressure (27/14/18 mmHg), a wedge pressure of 18 mmHg, a pulmonary vascular resistance of 22 Dynes, and a cardiac index of 2.24 (l/min)/BSA.

After median sternotomy, cannulation of the proximal aortic arch and both venae cavae was performed. The mitral valve morphology included isolated fibrotic restriction, more pronounced in the anterior leaflet (Fig. 1, b). Trans-septal mitral valve repair with anterior leaflet augmentation using untreated autologous pericardium, and an annuloplasty with a 26 mm ring was performed. The aortic valve leaflets appeared retracted (Fig. 1, d), showed restricted movement, and thus were not amenable to repair. The decellularized homograft with an annulus diameter of 21 mm was implanted orthotopically with a running suture [2]. Operation, bypass and cross clamp time amounted to 312 min, 225 min and 162 min, respectively. We used cold blood cardioplegia and mild hypothermia (32 °C). Intraoperative volume balance amounted to 3800 ml. Postoperatively the patient was extubated 5.5 hours after arrival at the intensive care unit and was transferred to the normal ward the next day requiring only 1 L oxygen supply over the nasal catheter.

Immunosuppressive therapy was replaced by a continuous intravenous infusion of 200 mg hydrocortisone

24 hours before operation. On the first postoperative day, the immunosuppressive therapy with prednisolone (10 mg), tacrolimus (target level 8–10 ng/dL) and mycophenolate mofetil (750 mg twice a day) was reinitiated.

Antibiotic therapy included meropenem and flucloxacillin for 7 days.

On the 11th postoperative day, she was discharged to the rehabilitation clinic after uncomplicated postopera-

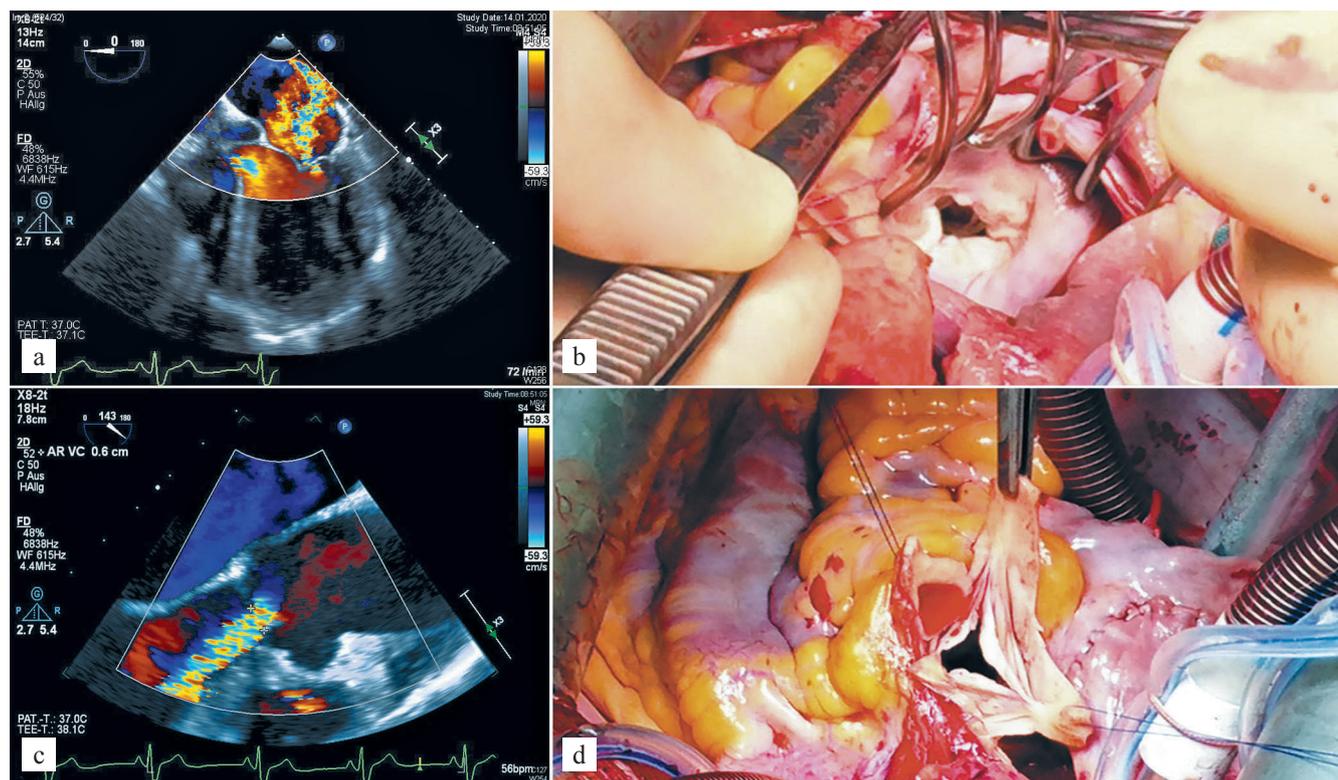


Fig. 1. Transesophageal echocardiography and intraoperative findings of the mitral (a, b) and aortic (c, d) valves

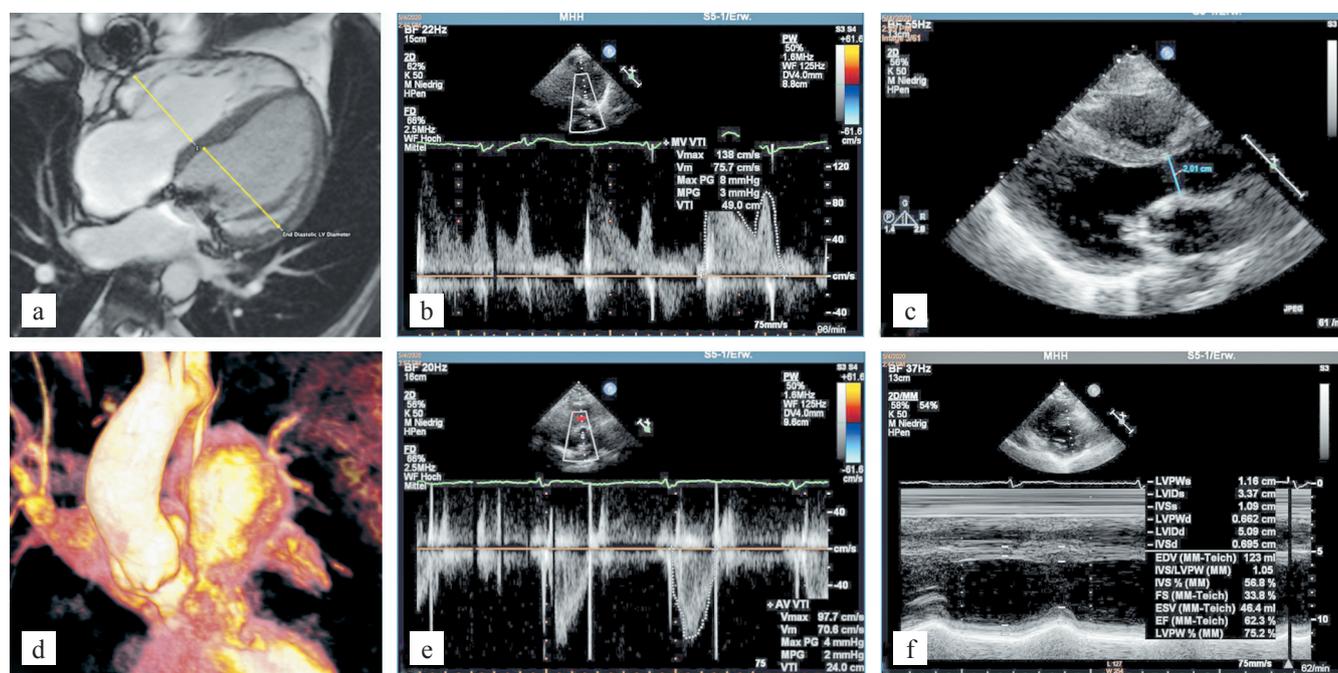


Fig. 2. Postoperative findings: a – four chamber view showing normal heart dimensions; b – pw-Doppler signal in reconstructed mitral valve; c – B-mode systolic longitudinal axis showing wide LVOT and good mitral coaptation; d – contrast enhanced MRI-angiography of LVOT; e – pw-Doppler signal in aortic annulus; f – M-Mode dimensions of the LV

tive course. TTE performed at discharge did not show any mitral or aortic valvular regurgitation. Moreover, the left ventricular function amounted to 60% with LVEDD of 43 mm, the aortic valve area to 2 cm², the mean pressure gradient across the mitral valve to 3 mmHg by an opening area of 3 cm². The lung function tests showed FEV₁ of 1.23 L (41% predicted), VC_{max} of 1.81 (52% predicted), FEV₁/VC_{max} of 68% (81%).

At 3 months follow up the TTE showed excellent aortic valve function, mild mitral insufficiency and the mean pressure gradient across the mitral valve was 3 mmHg. The MRI revealed normal heart dimensions, the aortic valve had a maximum gradient of 6 mmHg by a maximal flow speed of 122 cm/s and a mild regurgitation (Fig. 2).

COMMENT

Experience in lung-transplanted patients undergoing cardiac valve surgery is scarce [3–5]. According to our recently published experience, concomitant lung transplant and cardiac valvular surgery yielded poor results [6]. Contrarily, cardiac surgery after lung transplantation showed better early and long-term results. In the present case report, we had to face several challenges off, and we discussed several strategies for planning the operation. TAVI for aortic valve replacement was not possible, because the aortic valve was not stenotic. Singular mitral valve clipping may have temporarily reduced the symptoms, but may not have provided acceptable long-term durability [7]. Therefore, we planned reconstruction of both valves. The mitral valve morphology allowed a safe repair with augmentation of the anterior leaflet using autologous pericardium, achieving sufficient coaptation length, and an annuloplasty using a 26 mm ring. The preoperative echocardiography showed fibrosis and restricted movement of the aortic leaflets, as well as a small aortic annulus (22 mm). According to the current guidelines for aortic valve surgery [1], our 29-year old patient should have received a mechanical prosthesis. However, we considered the need for lung biopsies and the concrete risk of developing chronic lung allograft dysfunction and requiring re-transplantation in the future an important contraindication for implanting a mechanical prosthesis. However, conventional biologic prostheses undergo rapid SVD in young patients [1]. Furthermore, the small aortic annulus of our patient would only have allowed the implantation of a relatively small prosthesis, either mechanical or biologic. Instead, we have recently reported that decellularized homografts, showed significant reduction in the re-operation rate in comparison to conventional biologic prosthesis in children and young adults [8]. Moreover, aortic valve

replacement with a homograft is best suited for patients with a small aortic annulus to provide a better effective orifice area and lower gradients after surgery.

Axel Haverich holds shares in corlife oHG. Igor Tudorache is medical consultant for corlife oHG. The other authors of this manuscript have no conflicts of interests.

REFERENCES

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 20; 135 (25): e1159–e1195.
2. Horke A, Bobylev D, Avsar M, Meyns B, Rega F, Haze-kamp M et al. Paediatric aortic valve replacement using decellularized allografts. *Eur J Cardio-Thoracic Surg [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jun 17]; 0: 1–8. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/advance-article-abstract/doi/10.1093/ejcts/ezaa119/5842228>.
3. Shi WY, Levvey B, Zimmet AD, Marasco SF, Snell G, McGiffin DC. Progression of Mitral Valve Regurgitation after Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2019 Apr 1; 38 (4): S326.
4. Morsolini M, Zattera G, Meloni F, D'Armini AM. Aortic valve replacement performed twice through ministerotomy 15 years after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95: 328–330.
5. Brill AK, Gloekler S, Aubert JD, Wenaweser PM, Geiser T. Transcatheter aortic valve implantation in a lung transplant recipient. *Ann Thorac Surg*. 2014 Jun 1; 97 (6): e159–e160.
6. Ius F, Moscalenco D, Boethig D, Tudorache I, Haverich A, Warnecke G et al. Cardiac valve operations after solid organ transplantation: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Feb; 161 (2): 595–606.e4. Epub 2019 Oct 21.
7. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun 1; 20 (6): 620–624.
8. Horke A, Tudorache I, Laufer G, Andreas M, Pomar JL, Pereda D et al. Early results from a prospective, single-arm European trial on decellularized allografts for aortic valve replacement: the ARISE study and ARISE Registry data. *Eur J Cardio-Thoracic Surg [Internet]*. 2020 [cited 2020 May 20]; 0: 1–9. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/advance-article-abstract/doi/10.1093/ejcts/ezaa100/5835338>.

The article was submitted to the journal on 07.06.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-133-138

ДВУХЭТАПНАЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ ПО ПОВОДУ ГИГАНТСКОЙ ОЛЕОГРАНУЛЕМЫ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Ш.Р. Галеев^{1, 2}, Р.Е. Шульгин^{1, 2}, Ш.Ю. Бижиев¹, Д.М. Гадаборшев¹

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

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

В статье представлен клинический случай успешного лечения гигантской олеогранулемы наружных половых органов у пациента с трансплантированной почкой. Представлена актуальность проблемы в связи с не уменьшающимся со временем выявлением новых случаев. Детально описаны и иллюстрированы этапы удаления патологических тканей и реконструктивно-пластического хирургического вмешательства, направленные на восстановление анатомической формы и функционала полового члена. Авторы приходят к выводу о возможности успешного реконструктивно-пластического вмешательства при олеогранулеме полового члена у пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригированной наличием почечного трансплантата, получающего трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: трансплантация почки, олеогранулема полового члена, реконструктивно-пластическая хирургия.

TWO-STAGE RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY FOR GIANT OLEOGRANULOMA OF THE EXTERNAL GENITALIA IN A KIDNEY RECIPIENT

Sh.R. Galeev^{1, 2}, R.E. Shulgin^{1, 2}, S.Yu. Bizhiev¹, D.M. Gadaborshev¹

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

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

The paper presents the clinical case of successful treatment of giant oleogranuloma of the external genitalia in a kidney recipient. The relevance of the problem, which has not diminished over time due to identification of new cases, is presented. Stages involving pathological tissue removal and reconstructive plastic surgical intervention to restore the anatomical form and functionality of the penis are described and illustrated in detail. The authors conclude that reconstructive plastic intervention for penile oleogranuloma can be effectively performed in a patient with end-stage chronic renal disease treated via renal transplant and who is receiving triple immunosuppressive therapy.

Keywords: kidney transplantation, oleogranuloma of the penis, reconstructive plastic surgery.

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

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

Corresponding author: Shamil Galeev. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России отмечается тенденция к увеличению количества выполняемых операций по трансплантации почки. Несмотря на совершенствование диализных методов лечения, продолжительность и качество жизни у пациентов с трансплантированной почкой остается выше [1]. Увеличение количества наблюдений за пациентами с трансплантированной почкой приводит к выявлению парадоксальных осложнений, возникающих в посттрансплантационном периоде и не описанных ранее в медицинской литературе. Мы приводим клинический случай успешного двухэтапного хирургического лечения гигантской олеогранулемы наружных половых органов у пациента с трансплантированной почкой.

Олеогранулема наружных половых органов у мужчин остается актуальной проблемой современной урологии [2, 6]. Олеогранулема наружных половых органов – патологическое состояние, развивающееся после введения под кожу полового члена маслянистоподобных веществ, представленное каскадом воспалительных и трофических изменений кожно-фасциального покрова [6]. Эти действия проводятся пациентом с целью провоцирования воспалительной реакции на введение инородного агента, развития лимфостаза и последующего увеличения размера полового члена. Введение маслянистоподобных веществ (вазелинового масла, парафина, детского крема, различных мазей) совершается в бытовых условиях, к счастью, как правило, с соблюдением правил асептики. Со временем патологический процесс проявляется воспалительными и трофическими изменениями кожного покрова и фасции полового члена (вследствие подкожного введения вышеназванных маслянистых веществ) и образованием плотных инфильтратов на теле полового члена с последующей рубцовой деформацией половых органов, отеком и болью при эрекции [3, 7]. Олеогранулема полового члена часто осложняется парафимозом, образованием язвенных дефектов и свищей. Диагностика олеогранулемы, как правило, не вызывает затруднений и проводится на основании данных о предшествующем введении под кожу маслянистоподобных веществ, физикального и лучевых методов обследования [4].

В зависимости от распространенности патологического процесса выделяют три стадии заболевания [5]. При первой стадии патологический процесс распространяется на треть поверхности ствола полового члена; при второй – на всю поверхность, а при третьей – процесс переходит на кожу мошонки, промежность и надлобковую область.

Консервативное лечение, как при острой, так и при хронической стадии заболевания, оказывается

малоэффективным. Оперативное лечение является основным и направлено на радикальное удаление грануляционной ткани и отложений введенного инородного агента. Эффективность операции определяется степенью выраженности патологического процесса и наличием осложнений. Наиболее трудными считаются пациенты с третьей стадией олеогранулемы. Основным методом лечения при третьей стадии заболевания является двухэтапная операция Райха–Сапожкова. Описанных случаев олеогранулемы у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию, в доступной нам литературе не обнаружено.

Цель данной статьи – представить клинический случай пациента с трансплантированной трупной почкой, находящегося на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии, перенесшего двухэтапную реконструктивно-пластическую операцию по поводу гигантской формы олеогранулемы полового члена, мошонки и мягких тканей надлобковой области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У пациента Г., 1978 года рождения, в 2010 году диагностирован хронический гломерулонефрит (гистологически не верифицирован) с исходом в нефросклероз, терминальная стадия хронической болезни почек, начата заместительная терапия методом программного гемодиализа. 29 сентября того же года пациенту выполнена аллотрансплантация почки, полученной от посмертного донора, в левую подвздошную область. Из анамнеза также установлено, что в 2008 и 2012 годах самостоятельно ввел в область полового члена суммарно около 25 мл вазелиновой мази. С 2017 года стал отмечать прогрессирующее увеличение объемов мошонки и полового члена за счет плотного инфильтрата. С 2019 года инфильтративное воспаление распространилось на мягкие ткани надлобковой области. Необходимо отметить, что с момента трансплантации пациент наблюдался по месту жительства у врача-нефролога по поводу наличия трансплантированной почки, где проводилась плановая коррекция иммуносупрессивной терапии. От предложенного оперативного лечения все эти годы отказывался.

09.10.2020 г. пациент в плановом порядке поступил в отделение урологии Филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России г. Волжский с целью проведения оперативного лечения.

На момент поступления общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, активен. Температура тела нормальная. Кожные покровы и видимые слизистые, за исключением патологического очага, физиологической окраски и нормальной

влажности. Дыхание самостоятельное, свободное, гемодинамика стабильная. Самостоятельное мочеиспускание сохранено. Физиологические отправления в норме. Функция почечного трансплантата удовлетворительная, уровень креатинина 115 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия: метилпреднизолон в дозе 4 мг/сут, такролимус 10 мг/сут, разделенные на два приема, и микофеноловая кислота 1080 мг/сут, разделенная на два приема.

Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Половой член и мошонка резко увеличены в размерах. Кожа на половых органах отечна, представлена сплошным инфильтратом плотно-эластической консистенции, распространяющимся

на надлобковую область, гипогастрий, правую и левую подвздошную области. Открыть головку полового члена невозможно ввиду выраженного инфильтративного процесса и рубцовой деформации крайней плоти (рис. 1).

Больной был комплексно обследован, осмотрен терапевтом, нефрологом, трансплантологом и анестезиологом-реаниматологом; противопоказаний к оперативному лечению выявлено не было. Клинический диагноз: «олеогранулема полового члена, III стадия». Полный нефрологический диагноз: «хронический гломерулонефрит с исходом в двусторонний нефросклероз; хроническая болезнь почек С5(Т); аллотрансплантация трупной почки в подвздошную



Рис. 1. Состояние наружных половых органов до оперативного вмешательства

Fig. 1. View of the external genitalia before surgery



Рис. 2. Планируемый объем иссечения патологических тканей

Fig. 2. Estimated volume of excised pathological tissues

область слева 29.09.2010 г.; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия».

РЕЗУЛЬТАТЫ

10.11.2020 г. под комбинированной анестезией выполнен I-й этап оперативного лечения – иссечение измененных тканей мошонки, полового члена и передней брюшной стенки с пластикой местными тканями (рис. 2, 3).

Продолжительность операции составила 250 минут. Объем кровопотери 340 мл. Масса удаленных патологических тканей составила 2472 г. Результат патогистологического исследования: макропрепарат представлен плотно-волокнистой жировой тканью с наличием смешанно-клеточной воспалительной инфильтрации, отмечается скопление крупных многоядерных клеток типа инородных тел. Обилие капиллярных выростов, неравномерный

отек, эпидермис в состоянии акантоза и резко выраженного папиломатоза. Вакуолизация верхних слоев эпидермиса. Роговой слой состоит из паракеротических клеток. Остроконечные кондиломы.

Функция почечного трансплантата в интра- и постоперационном периоде оставалась удовлетворительной, признаков дисфункции отмечено не было. Пациент был выписан на 10-е сутки после операции,

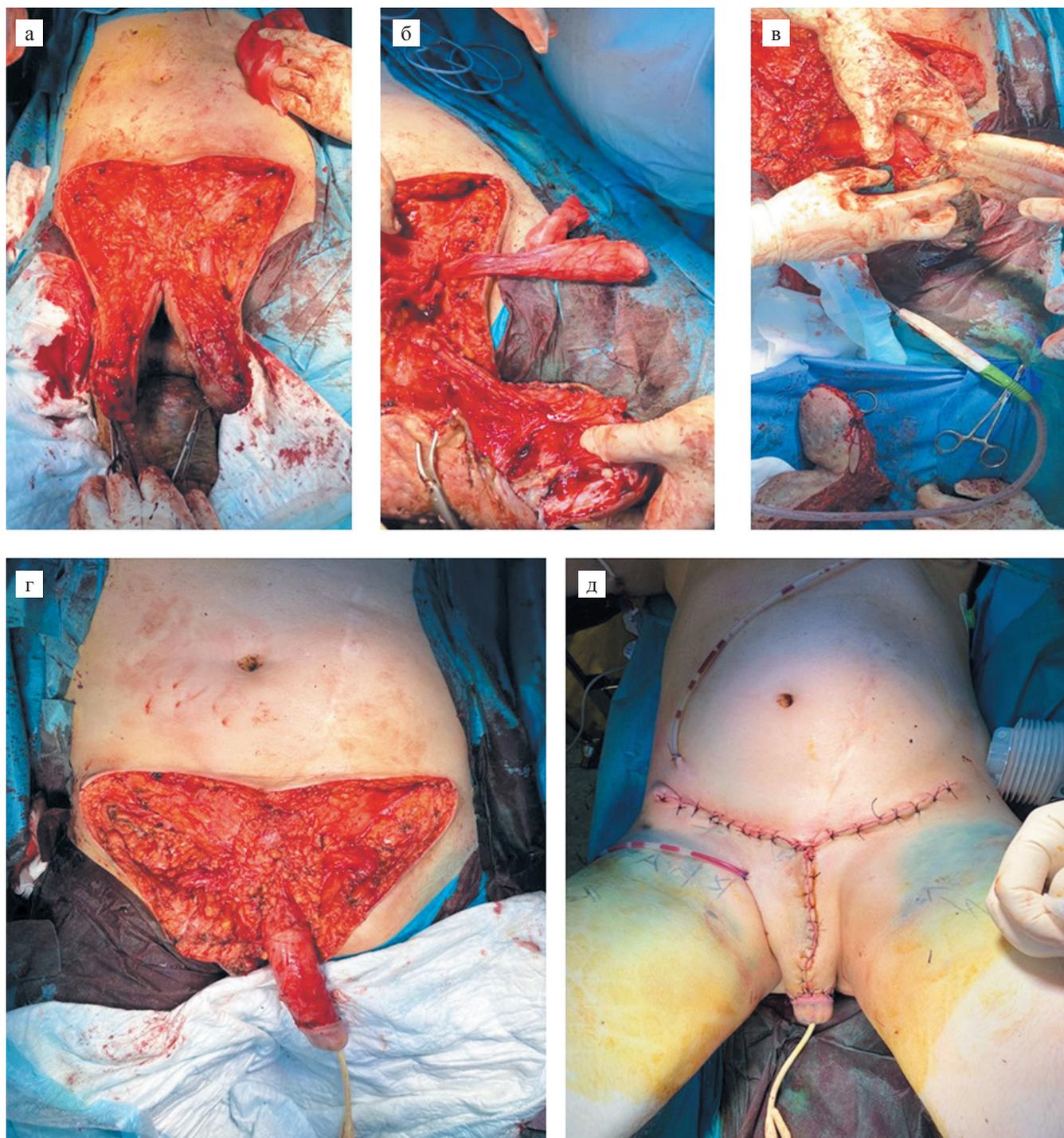


Рис. 3. Оперативное вмешательство: а – широкое иссечение индуративно измененной кожи с подкожной клетчаткой лобковой области до глубокой фасции; б – выделение тестикул и иссечение мошонки; в – скальпирование полового члена; г – окончательный вид операционной раны, тестикулы погружены под кожу медиальной поверхности бедер; д – послойное ушивание раны, половой член укрыт кожей промежности

Fig. 3. Surgical intervention: a – wide excision of indurated skin with subcutaneous tissue of the pubic region to the deep fascia; б – testicle isolation and scrotum excision; в – scalping of the penis; г – final view of the surgical wound, the testicles are submerged under the skin of the medial surface of the thighs; д – layered wound closure, the penis is covered by the perineum

уровень креатинина на момент выписки составил 121 мкмоль/л.

Последующее семимесячное амбулаторное наблюдение врачей филиала демонстрировало хорошую репарацию области оперативного вмешательства, отсутствие участков патологических тканей и



Рис. 4. Состояние пациента перед вторым этапом оперативного лечения

Fig. 4. Patient's condition before the second stage of surgery

прогрессии локального воспалительного процесса (рис. 4), стабильную функцию почечного трансплантата.

08.06.2021 г. пациент повторно поступает в урологическое отделение для проведения реконструктивного этапа лечения олеогранулемы полового члена. Ввиду отсутствия противопоказания к хирургическому лечению и стабильной функции почечного трансплантата 10.06.2021 г. выполнен 2-й этап лечения: «высвобождение» полового члена (рис. 5).

Длительность операции составила 120 мин, объем кровопотери 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Страховой дренаж и катетер Фолея были удалены на вторые сутки после операции. Заживление раны в основном произошло первичным натяжением, частично вторичным натяжением в зоне корня полового члена.

Второй этап хирургического лечения также не оказал отрицательного влияния на функцию почечного трансплантата. Пациент был выписан на 8-е сутки после операции, с уровнем креатинина 112 мкмоль/л.

Последующее наблюдение за пациентом в течение 11 месяцев продемонстрировало хороший клинический результат (рис. 6), восстановление эректильной функции и возможность возобновления ведения половой жизни.

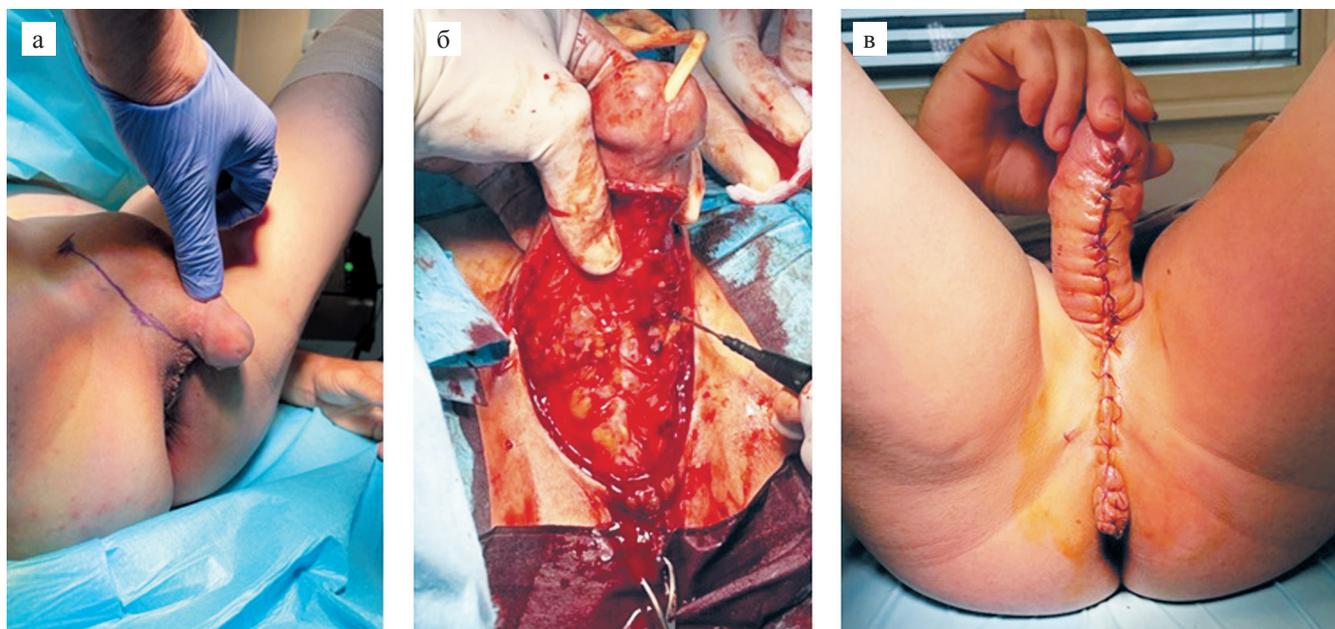


Рис. 5. Реконструктивный этап лечения олеогранулемы полового члена: а – разметка линии надреза кожи для мобилизации полового члена; б – U-образный разрез кожи промежности; в – окончательный вид после реконструкции кожи полового члена на вторые сутки после операции

Fig. 5. Reconstructive stage of penile oleogranuloma treatment: а – marking the skin incision line to mobilize the penis; б – U-shaped incision of the perineum; в – final view after penile skin reconstruction on day two after surgery



Рис. 6. 40-е сутки после операции

Fig. 6. 40th day after surgery

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое наблюдение демонстрирует разнообразие патологических процессов, способных возникнуть в течение жизни у пациента с трансплантированным органом. Тяжесть патологического процесса и достижение олеогранулемой гигантских размеров, вероятно, были обусловлены длительностью заболевания, нежеланием пациента обращаться за специализированной медицинской помощью и особенностью течения на фоне приема иммуносупрессивных препаратов. Олеогранулема наружных половых органов может встречаться даже у столь эксклюзивной категории пациентов, как реципиенты почки, при этом единственным радикальным методом лечения данной патологии остается реконструктивно-пластическая хирургия.

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 со-

общение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 8–34. Gautier SV, Kholmjakov SM. Donorstvo i transplantacija organov v Rossijskoj Federacii v 2020 godu. XIII soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 23 (3): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>.

2. Stratev S, Panaïotov P. Oleogranuloma na poloviia chlen [Oleogranuloma of the penis]. *Khirurgiia (Sofia)*. 1993; 46 (4): 47–48. PMID: 8041097.
3. Gröger A, Boliglowa D, Sippel C, Wiebols A, Menke H. Komplikation durch Selbstinjektion mit Vaseline zur Penisaugmentation [Complication of self-injection with petroleum jelly for penis augmentation]. *Urologe A*. 2015; 54 (3): 397–399. doi: 10.1007/s00120-014-3651-9. PMID: 25490921.
4. Akkus E, Iscimen A, Tasli L, Hattat H. Paraffinoma and ulcer of the external genitalia after self-injection of vaseline. *J Sex Med*. 2006; 3 (1): 170–172. doi: 10.1111/j.1743-6109.2005.00096.x.
5. Bajory Z, Mohos G, Rosecker A, Bordás N, Pajor L. Surgical solutions for the complications of the Vaseline self-injection of the penis. *J Sex Med*. 2013; 10 (4): 1170–1177. doi: 10.1111/jsm.12054.
6. Жунусов СА, Гапкайрова АЛ, Калиева ДК, Гапкайров РМ, Юхневич ЕА. Тактика лечения осложненной олеогранулемы полового члена. *Медицина и экология*. 2019; 93 (4): 99–101. Zhunusov SA, Gapkairova AL, Kalieva DK, Gapkairov RM, Juhnevich EA. Taktika lechenija oslozhnennoj oleogranulemy polovogo chlena. *Medicina i ekologija*. 2019; 93 (4): 99–101.
7. Назаров ТХ, Стецкич ОВ, Кравцов ДВ, Ринчинов ВС, Винничук СА. Одномomentное использование свободного перфорированного кожного ауто трансплантата при хирургическом лечении олеогранулемы полового члена (клиническое наблюдение). *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 19 (4): 90–95. Nazarov TH, Stecik OV, Kravcov DV, Rinchinov VS, Vinnichuk SA. Odnomomentnoe ispol'zovanie svobodnogo perforirovannogo kozhnogo autotransplantata pri hirurgicheskom lechenii oleogranulemy polovogo chlena (klinicheskoe nabljudenie). *Andrologija i genital'naja hirurgija*. 2018; 19 (4): 90–95. doi: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-90-95.

Статья поступила в редакцию 27.05.2022 г.

The article was submitted to the journal on 27.05.2022

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, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. *Transplantatsiya pecheni*. М.: МИА (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 – д. 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 18.08.22.

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 ____