

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 МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

2023. Том XXV. № 1

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)

2023. Vol. XXV. № 1

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. Stakhanova
(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.
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 «Смежные дисциплины»)
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. Саитгареев (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор (редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)
С.М. Хомяков (Москва, Россия) – к. м. н.
О.М. 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
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 disciplines»)
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. Saifgareev (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

Трансплантация солидных органов при лечении орфаных заболеваний у взрослых и детей
С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Опыт применения нейтрализующих моноклональных антител у реципиентов почечного трансплантата с COVID-19

И.Г. Ким, М.А. Лысенко, Н.Ф. Фролова, Л.Ю. Артюхина, Т.А. Бурулева, А.М. Никитина, В.Е. Виноградов, Е.В. Володина, В.И. Червинко, Е.В. Крюков, М.Л. Зубкин

К вопросу о показаниях к повторным трансплантациям печени

В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, О.А. Герасимова, Д.А. Гранов

Оригинальная методика трансплантации поджелудочной железы в аспекте профилактики интраабдоминальных гнойных осложнений

В.Л. Коробка, Р.В. Коробка, А.М. Шаповалов, М.Ю. Кострыкин, Е.С. Пак

Клинический случай этапного лечения комбинированных осложнений ортотопической трансплантации печени

В.С. Дайнеко, А.В. Осипов, О.Н. Резник, С.А. Платонов, М.А. Киселев, М.И. Сафоев, А.В. Святненко, И.В. Ульянкина, И.В. Логинов, Д.О. Кузьмин, В.Е. Савелло, В.Н. Кравчук, А.Е. Демко, Д.А. Кандыба, В.А. Мануковский

Родственная трансплантация почки – первый опыт в Клинической больнице Святителя Луки

С.В. Попов, И.Н. Орлов, Д.А. Сайдулаев, С.В. Садовников, Р.Г. Гусейнов, Ю.В. Кисиль, В.В. Перепелица, Е.В. Ломоносова, С.Ю. Яшева, Н.С. Буненков

Лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью и внутривисцеральной реконструкцией мочевыводящих путей и реимплантацией мочеточника (клинический случай)

Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Т.К. Исаев, П.Е. Медведев, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева

Трансплантация почки у пациентки с семейной средиземноморской лихорадкой, осложненной вторичным амилоидозом (клинический случай)

К.Г. Тайлер, Ш.Р. Галеев

Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде

А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, Д.А. Макеев, И.В. Нестеренко, О.С. Журавель, Л.Р. Карапетян, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева

CONTENTS

EDITORIAL

5 Solid organ transplantation in the treatment of orphan diseases in adults and children
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

7 Experience in the use of neutralizing monoclonal antibodies in kidney transplant recipients with COVID-19

I.G. Kim, M.A. Lysenko, N.F. Frolova, L.Yu. Artyukhina, T.A. Buruleva, A.M. Nikitina, V.E. Vinogradov, E.V. Volodina, V.I. Chervinko, E.V. Kryukov, M.L. Zubkin

15 On indications for repeat liver transplantation
V.V. Borovik, I.I. Tileubergenov, O.A. Gerasimova, D.A. Granov

24 Original pancreas transplant technique in terms of prevention of intra-abdominal purulent complications

V.L. Korobka, R.V. Korobka, A.M. Shapovalov, M.Yu. Kostrykin, E.S. Pak

31 Clinical case of staged treatment of combined complications of orthotopic liver transplantation
V.S. Daineko, A.V. Osipov, O.N. Reznik, S.A. Platonov, M.A. Kiselev, M.I. Safoev, A.V. Svyatnenko, I.V. Ulyankina, I.V. Loginov, D.O. Kuzmin, V.E. Savello, V.N. Kravchuk, A.E. Demko, D.A. Kandyba, V.A. Manukovsky

38 Living-related kidney transplantation: first experience at St. Luke's Clinical Hospital
S.V. Popov, I.N. Orlov, D.A. Sajdulaev, S.V. Sadovnikov, R.G. Guseynov, Yu.V. Kisil, V.V. Perepelitsa, E.V. Lomonosova, S.Yu. Yasheva, N.S. Bunenkov

43 Laparoscopic partial nephrectomy in allograft kidney followed by intrarenal urinary tract reconstruction and ureteral reimplantation (clinical report)

R.N. Trushkin, L.U. Artyukhina, T.K. Isaev, P.E. Medvedev, O.S. Shevcov, T.M. Klementeva

47 Kidney transplantation in a patient with familial Mediterranean fever complicated by secondary amyloidosis (clinical report)

K.G. Tayler, Sh.R. Galeev

52 Personalized dosing protocol for extended-release tacrolimus in kidney transplant recipients in the early postoperative period

A.V. Shabunin, P.A. Drozdov, D.A. Makeev, I.V. Nesterenko, O.S. Zhuravel, L.R. Karapetyan, S.A. Astapovich, E.A. Lidzhieva

Оценка качества жизни реципиентов органов по итогам проведения Первых Российских трансплантационных игр

Т.Ю. Шелехова, Е.Е. Ачкасов, И.А. Лазарева, Ю.А. Крумкачева, А.А. Сунгатулина, С.В. Готье

Неселективные β -блокаторы в первичной 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, Д.В. Пасечников

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Опыт применения чрескожного обхода правого желудочка в раннем периоде после имплантации системы левожелудочкового обхода (клиническое наблюдение и обзор литературы)

В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Д.В. Рябцев, А.К. Солодовникова, А.С. Епремян

Механическая поддержка кровообращения у детей: патофизиология педиатрического гемостаза и алгоритмы послеоперационного ведения

Н.Н. Колоскова, Т.А. Халилулин, Д.В. Рябцев, В.Н. Попцов

Среднесрочные и отдаленные результаты трансплантации сердца с длительной холодовой ишемией

А.В. Фомичев, В.Н. Попцов, Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.Г. Едемский, А.В. Протопопов, В.Е. Кливер, А.И. Скокова, А.М. Чернявский, Д.С. Хван, Х.А. Агаева

Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца

А.С. Бучнев, А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, А.А. Дробышев, Н.В. Грудинин

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Биологические и функциональные свойства лиофилизированных форм тканеинженерных матриц из пуповины человека

А.А. Кондратенко, Л.И. Калужная, Д.В. Товпеко, В.С. Шевелева, Р.И. Глушаков

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

Информационное письмо

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

62 Assessment of the quality of life of organ recipients based on the results of the First Russian transplant games

T.Yu. Shelekhova, E.E. Achkasov, I.A. Lazareva, Yu.A. Krumkacheva, A.A. Sungatulina, S.V. Gautier

68 Nonselective beta-blockers in primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding in patients with ascites waitlisted for liver transplantation

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

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

77 Experience with percutaneous right ventricular support in the early post-left ventricular assist device implantation period (clinical case report and literature reviews)

V.N. Poptsov, E.A. Spirina, D.V. Ryabtsev, A.K. Solodovnikova, A.S. Epreмян

90 Pediatric mechanical circulatory support: pathophysiology of pediatric hemostasis and postoperative management algorithms

N.N. Koloskova, T.A. Khalilulin, D.V. Ryabtsev, V.N. Poptsov

99 Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia

A.V. Fomichev, V.N. Poptsov, D.A. Sirota, M.O. Zhulkov, A.G. Edemskiy, A.V. Protopopov, V.Y. Kliver, A.I. Skokova, A.M. Chernyavskiy, D.S. Khvan, K.A. Agayeva

106 Hemodynamic evaluation of pulsatile-flow generating device in left ventricular assist devices

A.S. Buchnev, A.P. Kuleshov, O.Yu. Esipova, A.A. Drobyshev, N.V. Grudinин

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

113 Biological and functional properties of human umbilical cord-derived lyophilized tissue-engineered matrices

A.A. Kondratenko, L.I. Kalyuzhnaya, D.V. Tovpeko, V.S. Sheveleva, R.I. Glushakov

INFORMATION

123 Instructions to authors

127 Information letter

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

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

SOLID ORGAN TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF ORPHAN DISEASES IN ADULTS AND CHILDREN

Глубокоуважаемые коллеги!

Среди реципиентов солидных органов определенное место занимают пациенты с так называемыми орфанными заболеваниями. Речь идет о редких заболеваниях, распространенность которых в популяции составляет не более 10 случаев на 100 тысяч населения. Это тяжелые прогрессирующие заболевания, приводящие к инвалидизации или смерти пациента, значимая часть которых обусловлена генетическими отклонениями либо аутоиммунными нарушениями. Характерные симптомы часто проявляются в детском возрасте, но почти в половине всех случаев болезнь может обнаруживаться и у взрослых.

Трансплантация органов выполняется при ряде орфанных заболеваний, у детей и взрослых, в случаях отсутствия или неэффективности этиотропной или патогенетической терапии. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова обладает опытом успешной трансплантации печени при синдроме Алажилля, гистиоцитозе, гликогенозе, дефиците альфа-1-антитрипсина, муковисцидозе (кистозном фиброзе), синдроме Уолкотта–Раллисона, синдроме Криглера–Найяра, синдроме Жубера, тирозинемии, наследственном гемохроматозе, галактоземии, первичной гипероксалурии I-го типа, лейцинозе; трансплантации почки при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, первичной гипероксалурии, цистинозе; трансплантации легких при лимфангиолейомиоматозе легких, гистиоцитозе из клеток Лангерганса, не классифицированном



Dear respected colleagues,

Patients with the so-called orphan diseases occupy a certain place among solid organ recipients. By orphan diseases I mean rare diseases with a prevalence of no more than 10 people per 100,000 population. These are severe progressive diseases that lead to disability or death. Most of them are caused by genetic abnormalities or autoimmune disorders. Their characteristic symptoms often appear in childhood, but in almost half of all cases the disease can also be found in adults.

Organ transplantation is performed for a number of orphan diseases, in children and adults, in cases where there is no etiotropic or pathogenetic therapy or such is ineffective. The Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs has successfully performed liver transplantation for Alagille syndrome, histiocytosis, glycogenosis, alpha-1-antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, Wolcott–Rallison syndrome, Crigler–Najjar syndrome, Joubert syndrome, tyrosinemia, hereditary hemochromatosis, galactosemia, primary hyperoxaluria type I and leucinosis. The center has also successfully conducted kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, primary hyperoxaluria, and cystinosis. We have successfully carried out lung transplantation for pulmonary lymphangiomyomatosis, unclassified Langerhans cell histiocytosis, alpha-1 antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, primary pulmonary hypertension, pulmonary arterial

в других рубриках, недостаточности альфа-1-антитрипсина, муковисцидозе (кистозном фиброзе), первичной легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, резидуальная ЛАГ и др.); трансплантации сердца при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, атаксии Фридрейха (аутосомно-рецессивная мозжечковая атаксия), врожденной мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса и др.

Более того, проведение трансплантации на ранних стадиях заболевания позволяет в большинстве случаев предупредить развитие метаболических, иммунных и других нарушений, приводящих к необратимой дисфункции жизненно важных органов и последующей инвалидизации. Своевременное проведение операции позволяет не только добиться выздоровления пациентов, но и устраняет имевшиеся проявления нарушений метаболизма.

При исследовании аутоиммунных и орфанных заболеваний мы разрабатываем комплексный подход, сочетающий решение фундаментальных задач и прикладные аспекты. Результаты исследований в области изучения и лечения орфанных заболеваний планируются к опубликованию в нашем журнале в 2023 году.

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



hypertension (PAH associated with congenital heart disease, residual PAH, etc.). The Shumakov center has also recorded successes in heart transplantation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy, Friedreich's ataxia (autosomal recessive cerebellar ataxia), Emery–Dreifuss muscular dystrophy, etc.

Moreover, transplantation in the early stages of the disease can, in most cases, prevent metabolic, immune and other disorders that lead to irreversible vital organ dysfunction and subsequent disability. With timely operation, the patient can fully recover and existing manifestations of metabolic disorders can be eliminated.

In the study of autoimmune and orphan diseases, we develop an integrated approach that combines fundamental problems and applied aspects. Results of our study and treatment of orphan diseases will be published in our journal in 2023.

Sincerely,

*Sergey Gautier
Editor-in-Chief,
Member, Russian Academy of Sciences*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-7-14

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С COVID-19

И.Г. Ким^{1, 2}, М.А. Лысенко^{2, 3}, Н.Ф. Фролова^{2, 4}, Л.Ю. Артюхина², Т.А. Бурулева²,
А.М. Никитина^{1, 2}, В.Е. Виноградов², Е.В. Володина¹, В.И. Червинко^{1, 2, 5}, Е.В. Крюков⁶,
М.Л. Зубкин^{1, 2, 5}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в г. Москве, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В период эпидемических вспышек COVID-19 терапия нейтрализующими моноклональными антителами (mAbs) особенно актуальна у пациентов с повышенным риском тяжелого течения болезни, к которым относят реципиентов почечного трансплантата (РПТ). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность нейтрализующих mAbs у РПТ с легким и средне-тяжелым течением COVID-19. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 99 РПТ, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 в период с 1 сентября по 31 декабря 2021 г. Возраст пациентов составил $52,0 \pm 11,5$ года ($M - 47,5\%$). В качестве mAbs применяли комбинированный препарат бамланевимаб/этесевимаб в дозе 700/1400 мг. Для оценки эффективности терапии mAbs были выделены 2 группы пациентов. Группу 1 составили 33 РПТ, получавшие mAb в качестве одного из компонентов терапии, группу 2 – 66 пациентов, у которых mAbs не использовали. За конечную точку наблюдения принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход. **Результаты.** В группе 1 после применения mAb реже, чем в контрольной группе, наблюдалось прогрессирование легочного процесса с трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 (9,1% против 30,3 соответственно, $p < 0,01$). РПТ группы 1 значимо различались от группы 2 более низкой потребностью лечения в ОРИТ и переводе на ИВЛ (6,1% против 27,3 и 3% против 19,8 соответственно). При этом группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, индексу коморбидности Charlson и сроку после ТП к началу заболевания и по исходным на момент госпитализации биохимическим параметрам крови. Только показатели СРБ и фибриногена оказались выше у больных без терапии mAbs, которых госпитализировали в более поздние сроки от начала болезни ($7,7 \pm 3,2$ сут против $4,6 \pm 1,6$ в группе 1, $p < 0,001$). Частота назначения других видов терапии в сравниваемых группах не различалась. Применение mAbs достоверно снизило летальность с 19,7% у РПТ в группе 2 до 3% в группе 1, не оказывая негативного влияния на функцию трансплантата. **Заключение.** Терапия mAbs, применяемая в ранние сроки COVID-19 у РПТ, безопасна, препятствует развитию тяжелого течения болезни и снижает частоту неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: реципиенты почечного трансплантата, COVID-19, нейтрализующие моноклональные антитела.

Для корреспонденции: Ким Ирина Гиховна. Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел. (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

Corresponding author: Irina Kim. Address: 10, Admirala Makarova str., Moscow, 125212, Russian Federation.
Phone: (916) 224-53-82. E-mail: kig21@rambler.ru

EXPERIENCE IN THE USE OF NEUTRALIZING MONOCLONAL ANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH COVID-19

I.G. Kim^{1, 2}, M.A. Lysenko^{2, 3}, N.F. Frolova^{2, 4}, L.Yu. Artyukhina², T.A. Buruleva²,
A.M. Nikitina^{1, 2}, V.E. Vinogradov², E.V. Volodina¹, V.I. Chervinko^{1, 2, 5}, E.V. Kryukov⁶,
M.L. Zubkin^{1, 2, 5}

¹ Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁵ Branch of the Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russian Federation

⁶ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Therapy with neutralizing monoclonal antibodies (mAbs) is particularly relevant during COVID-19 outbreaks in patients at high risk of severe disease, including kidney transplant recipients (KTRs). **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of neutralizing mAbs in KTRs with mild to moderate COVID-19. **Materials and methods.** The retrospective study included 99 KTRs who received inpatient treatment for COVID-19 between September 1 and December 31, 2021. Patients were 52.0 ± 11.5 years old (M, 47.5%). Bamlanivimab/etesevimab combination drug at a dose of 700/1400 mg was used as mAbs. To evaluate the efficacy of mAbs therapy, two groups of patients were identified. Group 1 consisted of 33 KTRs who received mAbs as one of the therapy components, while group 2 consisted of 66 patients who received no mAbs. Discharge from the hospital or death was considered as the endpoint of follow-up. **Results.** In group 1, after the use of mAb, progression of pulmonary process was observed less frequently than in the control group with CT1-2 transformation to CT3-4 (9.1% vs. 30.3%, respectively, $p < 0.01$). Group 1 KTRs differed significantly from group 2 – lower need for ICU and ventilator care (6.1% vs. 27.3% and 3% vs. 19.8%, respectively). The groups were comparable by sex, age, body mass index, Charlson Comorbidity Index (CCI) and time after kidney transplant (KTx) at the onset of the disease and by baseline blood biochemistry parameter values at the time of hospitalization. Only C-reactive protein (CRP) and fibrinogen values were higher in the non-mAbs patients who were hospitalized later in the course of the disease (7.7 ± 3.2 days versus 4.6 ± 1.6 days in group 1, $p < 0.001$). The frequency of prescription of other therapies did not differ between the compared groups. Use of mAbs significantly reduced mortality from 19.7% in KTRs in group 2 to 3% in group 1 without adverse effect on graft function. **Conclusion.** The use of mAbs therapy in the early stages of COVID-19 in KTRs is safe, it prevents severe COVID-19, and reduces the incidence of adverse outcomes.

Keywords: kidney transplant recipients, COVID-19, neutralizing monoclonal antibodies.

Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), быстро достигшее масштабов пандемии с тяжелыми последствиями [1], побудило международное медицинское научное сообщество к интенсивным исследованиям, направленным на поиск эффективных подходов к лечению. В беспрецедентно сжатые сроки были разработаны и внедрены в клиническую практику различные варианты лечебных [2–6] и профилактических мероприятий против SARS-CoV-2-инфекции, многие из которых, по данным 3-й фазы клинических испытаний, продемонстрировали высокую эффективность [7–10]. С учетом накопленного за время пандемии клинического опыта, свидетельствующего о нередких случаях тяжелого течения заболевания, большой интерес вызывают терапевтические возможности нейтрализующих моноклональных антител – рекомбинантных иммуноглобулинов, получен-

ных из В-клеток выздоравливающих пациентов или гуманизированных мышей [11].

Уже в ноябре 2020 года Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США были разрешены первые моноклональные антитела (mAbs) для экстренного применения у пациентов с легким и средне-тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции на догоспитальном этапе [12, 13]. К настоящему времени число одобренных для лечения и профилактики COVID-19 mAbs неуклонно растет, еще больше препаратов находится в стадии разработки или клинических испытаний [14]. Основной механизм действия нейтрализующих моноклональных антител класса IgG1 направлен на блокаду разных эпитопов рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного spike (S) белка SARS-CoV-2, препятствующую его взаимодействию с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) на

клетках-мишенях и предотвращающую, таким образом, проникновение в них вируса. В лечебных целях mAbs применяют как в виде монотерапии (регдивимаб, сотровимаб и др.), так и в комбинированных формах (бамланвивимаб/этесевимаб, казиривимаб/имдевимаб, AZD8895/AZD1061 и др.).

На основании опыта использования mAbs у больных ВИЧ-инфекцией, при которой аналогично COVID-19 наблюдается высокая частота мутаций вируса, было высказано предположение о том, что комбинация моноклональных антител, связывающих неперекрывающиеся эпитопы в S-белке SARS-CoV-2, уменьшает вероятность одновременной неэффективности отдельных антител, составляющих подобные антительные «коктейли». Так, профилактическое и терапевтическое использование комбинации казиривимаб/имдевимаб, протестированное на животных и подтвержденное в клинической практике, позволяет сохранить нейтрализующую способность при многих известных мутациях в S-белке, уменьшая степень вирусемии, а также частоту и тяжесть легочного поражения по сравнению с плацебо [15–18]. С учетом этих данных применение mAbs особенно актуально для лечения пациентов с повышенным риском тяжелого течения болезни с неблагоприятным исходом, к которым относят реципиентов почечного трансплантата [19–21].

Результаты одного из первых исследований по применению mAbs у 25 реципиентов трансплантатов солидных органов с COVID-19 показали, что ни в одном случае не было отмечено ухудшение состояния и не потребовалось стационарное лечение [22]. В другом наблюдении после назначения сотровимаба прогрессирование COVID-19 наблюдалось только у 1 из 51 реципиента, смертельных исходов не было [23]. Применение бамланвивимаба и казиривимаба/имдевимаба у пациентов после трансплантации солидных органов с легким и средне-тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции также снижало частоту госпитализаций по сравнению с реципиентами, не получавшими mAbs (15,3% vs 8,7 соответственно), однако различия не достигали статистической значимости. Как и в приведенных выше работах, в исследуемой группе, в отличие от контрольной, фатальных исходов не наблюдали [24]. Принимая во внимание отсутствие до настоящего времени подобных исследований в отечественной практике, целесообразно оценить результаты терапии mAbs в российской популяции реципиентов почечного трансплантата, которая благодаря инициированному Департаментом здравоохранения города Москвы проекту по применению mAbs в наиболее уязвимых группах пациентов с недавнего времени введена в схемы лечения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов после трансплантации почки (ТП).

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности нейтрализующих моноклональных антител при COVID-19 у РПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 99 РПТ, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции в период с 1 сентября по 31 декабря 2021 года в отделение нефрологии и патологии трансплантированной почки ГКБ № 52 г. Москвы, перепрофилированной на время пандемии для оказания медицинской помощи больным COVID-19. Возраст пациентов составил $52,0 \pm 11,5$ года ($M - 47,5\%$), срок после ТП на момент заболевания COVID-19 – $62,0 (28,0; 157,0)$ мес. Распределение больных в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной терминальной стадии ХБП, представлено в табл. 1. Инфекцию SARS-CoV-2 верифицировали на основании идентификации РНК вируса в мазках из носо- и ротоглотки методом ПЦР и данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Дополнительным методом диагностики было определение антител классов IgM и IgG в крови к антигенам нового коронавируса. В исследование не включали пациентов с тяжелым течением COVID-19 (КТ3–4) на момент поступления.

В соответствии с международными рекомендациями [25] и временными рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ [26, 27] у РПТ с подтвержденным диагнозом COVID-19 модифицировали поддерживающую иммуносупрессию: отменяли препараты микофеноловой кислоты, минимизировали ингибиторы кальциневрина, увеличивая при этом дозу предни-

Таблица 1

Причины терминальной стадии ХБП

Causes of end-stage CKD

Нозология	Число больных	
	абс.	%
Хронический гломерулонефрит	48	48,5
Поликистоз почек	12	12,1
Системные заболевания	8	8,1
Сахарный диабет (1-й тип / 2-й тип)	7 (5/2)	7,1 (5,1/2,0)
Хронический пиелонефрит	6	6,1
Аномалия развития мочевой системы	4	4,0
Мочекаменная болезнь	3	3,0
Гипертоническая болезнь	2	2,0
Тромботическая микроангиопатия	1	1,0
Подагра	1	1,0
Ревматоидный артрит	1	1,0
Онкология	1	1,0
Нефропатия неясной этиологии	5	5,1
Всего	99	100

золон на 5–10 мг/сут от исходного уровня. Целевыми концентрациями циклоспорина в крови считали 30–50 нг/мл, такролимуса – 1,5–3 нг/мл.

Комплексная терапия COVID-19 включала противовирусные препараты и антикоагулянты.

У РПТ с ранней госпитализацией, не превышавшей 7 сут от начала заболевания, к базовой терапии добавляли нейтрализующие mAbs (комбинированный препарат бамланевимаб/этесевимаб в дозе 700/1400 мг). При проявлениях выраженной системной воспалительной реакции применяли моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (IL6, реже IL1 β , IL17) или ингибиторы янус-киназы и/или дексаметазон. По показаниям назначали антибиотики, в/в иммуноглобулин, а также плазмообмен / инфузии плазмы.

Для оценки эффективности терапии mAbs были выделены 2 группы пациентов. Группу 1 составили 33 РПТ, получавшие mAbs в качестве одного из первых компонентов терапии COVID-19, в группу 2 (контрольная) были включены 66 пациентов, для лечения которых «коктейль» антител не использовали. В сравниваемых группах оценивали такие параметры, как возраст пациентов, срок после ТП на момент инфицирования SARS-CoV-2, время от начала COVID-19 до госпитализации, ее продолжительность, индекс массы тела (ИМТ), индекс коморбидности (ИК) по Charlson, характер динамики легочного поражения (по данным КТ), исходные лабораторные показатели и частоту применения другой иммуномодуляторной терапии. О функции почечного трансплантата судили по уровню креатинина в плазме крови.

За конечную точку наблюдения принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход.

Статистический анализ

При нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывались средние значения, а в случаях их неправильного распределения – медиана. Сравнительный анализ средних показателей выполнялся с помощью Т-критерия Стьюдента. Ка-

тегориальные переменные выражались числом или процентом, и их различия оценивались методом χ^2 Пирсона. При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 95 из 99 (96%) РПТ COVID-19 был диагностирован путем идентификации SARS-CoV-2 и только у 4 пациентов – на основании выявления антител класса IgM к антигену вируса при соответствующих клинико-лабораторных проявлениях заболевания. У всех пациентов по данным КТ органов грудной клетки констатировали характерную картину вирусной пневмонии. Исследуемая и контрольная группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ИК и сроку после ТП к началу заболевания (табл. 2). Однако РПТ в группе 2, не получавшие лечения нейтрализующими антителами, были госпитализированы позже, чем больные в группе 1.

Большинство биохимических показателей крови, которые были исследованы при поступлении в стационар, в т. ч. концентрация креатинина, свидетельствующая о состоянии функции пересаженной почки, не различалось в сравниваемых группах. Исключение составили уровни СРБ и фибриногена, которые были достоверно выше у больных группы 2 (табл. 3).

Течение болезни оказалось более благоприятным у пациентов, получавших mAbs. Они имели более высокий уровень сатурации кислорода и реже нуждались в кислородной поддержке (табл. 4). В этой группе прогрессирование легочного процесса с трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 наблюдалось только у 9,1% РПТ, в то время как у больных, которым нейтрализующие антитела не назначали, – почти в 1/3 случаев ($p < 0,01$).

Летальность в группе 1 составила 3% (1 из 33 РПТ), в группе 2 – 19,7% (13 из 66 пациентов), $p < 0,03$. Основной причиной смерти был ОРДС. При этом в группе 1 ОРДС развился у пациента с отягощенным анамнезом, который менее чем за месяц

Таблица 2

Сравнительная характеристика двух групп Comparative characteristics of the two groups

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs–), n = 66	p
Пол (М)	14 (42,4%)	38 (57,6%)	НЗ
Возраст, лет, M \pm SD	50,9 \pm 10,9	52,5 \pm 11,8	НЗ
ИМТ, M \pm SD	25,5 \pm 5,5	24,9 \pm 5,9	НЗ
ИК, M \pm SD	3,8 \pm 1,7	4,2 \pm 1,9	НЗ
Срок после ТП, мес., Me (25%; 75%)	43,0 (21,5; 120,5)	93,5 (36,8; 163,0)	НЗ
Длительность болезни до госпитализации, сут, M \pm SD	4,6 \pm 1,6	7,7 \pm 3,2	0,001

до начала COVID-19 перенес острое гуморальное отторжение, купированное антикризисовой терапией с применением плазмаферезов, иммуноглобулина и ритуксимаба. В группе 2 у 6 из 12 РПТ ОРДС был отягощен ТЭЛА (1 чел.), сепсисом/СПОН (2 чел.) и геморрагическим синдромом (3 чел.); в 1 случае причиной фатального исхода была сердечно-легочная недостаточность.

Исследуемая и контрольная группы оказались сопоставимы по частоте назначения других иммунобиологических препаратов (табл. 5), что исключало возможность их влияния на результаты лечения mAbs. Терапевтический плазмообмен (ТПО) чаще применяли у больных, не получавших нейтрализующих антител.

Функция почечного трансплантата в сравниваемых группах не различалась как на этапе госпитализации, так и к концу наблюдения. У всех РПТ на фоне минимизации дозы ингибиторов кальциневрина концентрация креатинина в плазме крови снижалась: в группе 1 со $162,0 \pm 66,2$ мкмоль/л при поступлении в стационар до $133,2 \pm 46,0$ мкмоль/л на момент завершения лечения ($p < 0,01$), и в группе 2 – со $188,9 \pm 86,4$ до $151,1 \pm 82,8$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,01$).

Серьезных нежелательных явлений на фоне терапии нейтрализующими антителами не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

По общему признанию, РПТ, получающие постоянную иммуносупрессивную терапию для поддержа-

Таблица 3

Сравнение лабораторных показателей в анализируемых группах Comparison of laboratory parameters in the analyzed groups

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Лейкоциты, 10^9 /л	$5,9 \pm 2,8$	$6,3 \pm 2,9$	НЗ
Лимфоциты, 10^9 /л	$1,0 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,5$	НЗ
Тромбоциты, 10^9 /л	$136,9 \pm 44,4$	$129,5 \pm 59,8$	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	$162,0 \pm 66,2$	$188,9 \pm 86,4$	НЗ
АСТ, МЕ/л	$27,8 \pm 12,4$	$29,9 \pm 14,5$	НЗ
АЛТ, МЕ/л	$23,9 \pm 15,7$	$20,9 \pm 14,3$	НЗ
ЛДГ, МЕ/л	$272,5 \pm 102,4$	$274,6 \pm 104,3$	НЗ
Фибриноген, г/л	$5,0 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,6$	0,01
Д-димер, нг/мл	269,5 (155,3; 470,0)	234,0 (129,0; 514,5)	НЗ
СРБ, мг/л	18,2 (4,9; 46,5)	34,0 (10,4; 84,9)	0,02
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,1; 0,4)	0,4 (0,3; 1,1)	НЗ

Таблица 4

Сравнение результатов лечения в группах 1 и 2 Comparison of treatment outcomes in groups 1 and 2

Параметры	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Трансформация КТ 1–2 в КТ 3–4	3 (9,1%)	20 (30,3%)	0,01
SpO ₂ , %, M ± SD	$94,2 \pm 6,0$	$87,1 \pm 12,9$	0,003
Потребность в кислородной поддержке	6 (18,2%)	36 (54,5%)	0,001
ИВЛ	1 (3%)	13 (19,8%)	0,025
Частота перевода в ОРИТ	2 (6,1%)	18 (27,3%)	0,01
Продолжительность пребывания в стационаре, сут, M ± SD	$10,9 \pm 6,1$	$14,8 \pm 8,7$	0,03

Таблица 5

Сравнение частоты назначения иммуномодуляторов и ТПО Comparison of the frequency of prescription of immunomodulators and TPE

Терапия	Группа 1 (mAbs+), n = 33	Группа 2 (mAbs-), n = 66	p
Блокаторы рецепторов ИЛ-6	30 (90,1%)	64 (97,0%)	НЗ
Дексаметазон	27 (81,8%)	55 (83,3%)	НЗ
Ингибиторы янус-киназ	20 (60,6%)	45 (68,2%)	НЗ
ТПО	5 (15,2%)	27 (40,9%)	0,01

ния функции пересаженного органа, характеризуются высокой частотой инфицирования SARS-CoV-2, склонностью к более тяжелому течению COVID-19 [23, 24, 29] и недостаточным ответом на вакцинопрофилактику даже при использовании усиленных доз вакцин [28–30]. Риск смерти, ассоциированной с COVID-19, в этой когорте больных возрастает вдвое по сравнению с пациентами без трансплантации после корректировки на возраст, индекс массы тела и сопутствующие заболевания [31]. В связи с вышесказанным препараты, способные тормозить прогрессирование болезни на ранних ее стадиях, в число которых входят нейтрализующие mAbs, рассматриваются в качестве приоритетных для лечения пациентов с прогностически неблагоприятным исходом новой коронавирусной инфекции.

По данным ряда исследований, применение mAbs у РПТ в первые 7 дней болезни снижает вирусную нагрузку, частоту тяжелого течения COVID-19, и соответственно, потребность в стационарном лечении [16, 32–35]. В частности, в исследовании А.Х. Wang et al. [36] терапия mAbs на амбулаторном этапе более чем в 2 раза уменьшала необходимость в госпитализации в сравнении с контрольной группой (14,5% против 30,8 соответственно). Авторы на основании количественного анализа, позволяющего оценить блокирующую активность анти-SARS-CoV-2 класса IgG, сравнили интенсивность пассивного иммунитета после введения бамланивимаба и казирививимаба/имдевимаба с естественным иммунитетом, формирующимся после COVID-19. Почти у всех РПТ, получавших mAbs, уровень активности этих антител достигал 90–100% в ранние сроки после их введения и оставался высоким в течение последующих 3 месяцев. В группе сравнения у подавляющего большинства пациентов активность нейтрализующих антител была низкой, как в раннем, так и в отдаленном периоде после COVID-19 (менее 49%), что, по-видимому, и было причиной более частого прогрессирования заболевания и необходимости госпитализации этих больных [36].

В отличие от указанных выше работ в настоящем исследовании результаты применения mAbs оценивали не у амбулаторных, а у стационарных РПТ. Мы, как и другие авторы, подтвердили позитивный эффект терапии нейтрализующими антителами против SARS-CoV-2 при назначении их в ранние сроки болезни. В группе 1 после применения бамланевимаба/этесевимаба статистически достоверно реже, чем у пациентов группы 2, наблюдалось нарастание распространенности легочного поражения, проявлявшееся трансформацией КТ 1–2 в КТ 3–4 (9,1% vs 30,3, $p < 0,01$). В исследуемой группе РПТ отличались более высоким уровнем сатурации кислорода, и соответственно, низкой потребностью в кислородной поддержке по сравнению с контрольной группой.

Как следствие в группе 1 после введения mAbs реже, чем у РПТ группы 2, возникала необходимость лечения в условиях ОРИТ и применения ИВЛ (6,1% против 27,3 соответственно, $p < 0,001$, и 3% против 19,8 соответственно, $p < 0,025$). При этом сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ИК и сроку после ТП к началу заболевания COVID-19. Они также не различались по исходным на момент госпитализации биохимическим параметрам крови. Исключение составили показатели СРБ и фибриногена, которые оказались выше у больных без терапии mAbs. Наиболее вероятно, что это было связано с более поздней их госпитализацией от момента появления первых симптомов болезни ($7,7 \pm 3,2$ сут против $4,6 \pm 1,6$ в группе 1, $p < 0,001$), что исключало возможность использования нейтрализующих антител у этих РПТ в соответствии с критериями отбора для лечения. Указанное обстоятельство является безусловным ограничением нашего исследования. Тем не менее, принимая во внимание сопоставимость сравниваемых групп по основным клиническим параметрам и частоте назначения других иммуномодуляторных препаратов, мы полагаем, что раннее применение «коктейлей» антител у РПТ с COVID-19 эффективно. Терапия mAbs у этих пациентов была сопряжена с достоверно более низкой летальностью (3% в группе 1 против 19,7% в группе 2). Полученные данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа, включавшего 8 ретроспективных исследований [37]. При сравнении групп больных mAbs+ ($n = 313$) и mAbs– ($n = 617$) оказалось, что лечение нейтрализующими антителами ассоциировалось как со снижением риска развития тяжелого течения болезни (OR = 0,19, 95% ДИ: 0,08 до 0,42, $p < 0,0001$), так и смертности от COVID-19 (OR = 0,16, 95% ДИ: 0,06 до 0,45, $p = 0,0005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия нейтрализующими моноклональными антителами, применяемая в ранние сроки COVID-19, демонстрирует благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность у РПТ. Своевременное назначение mAbs препятствует прогрессированию патологического процесса в легких, снижая частоту тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболевания. Вместе с тем по мере накопления опыта применения препаратов этой группы в литературе все активнее обсуждается вопрос о возможных мутациях вируса на фоне лечения нейтрализующими антителами с риском рецидива болезни. Также безусловно интересна реальная эффективность анонсированного пролонгированного действия отдельных форм mAbs по предупреждению инфицирования SARS-CoV-2. Ответы на эти и ряд

других вопросов требуют дальнейших масштабных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Toniati P, Piva S, Cattalini M et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyper-inflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia. Italy. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (7): 102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
- Fontana F, Alfano G, Mori G et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7): 1902–1906. doi: 10.1111/ajt.15935.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7): 1800–1808. doi: 10.1111/ajt.15941.
- Perez-Saez MJ, Blasco M, Redondo-Pachon D et al. Spanish Society of Nephrology COVID-19 Group. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant*. 2020; 20 (11): 3182–3190. doi: 10.1111/ajt.16192.
- Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints / Pfizer. [Accessed 25 Nov 2020]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizerand-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>.
- Promising interim results from clinical trial of NIH-Moderna COVID-19 Vaccine. In: National Institutes of Health (NIH). [Accessed 25 Nov 2020]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/promising-interim-results-clinical-trial-nih-moderna-covid-19-vaccine>.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397 (10275): 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397 (10269): 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- Taylor PC, Adams AC, Hufford MM et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21: 382–393. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>.
- Coronavirus (COVID-19) up-date: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA news release, November 21, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>.
- US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. FDA. Available from: <https://www.fda.gov/media/143603/download> (2020).
- Chigutsa E, O'Brien L, Ferguson-Sells L et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Neutralizing Antibodies Bamlanivimab and Etesevimab in Patients With Mild to Moderate COVID-19 Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110 (5): 1302–1310. <https://doi.org/10.1002/cpt.2420>.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton Th et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 238–251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
- Baum A, Fulton BO, Wloga E et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020; 369 (6506): 1014–1018. doi: 10.1126/science.abd0831.
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370 (6520): 1110–1115. doi: 10.1126/science.abe2402.
- Regeneron Pharmaceuticals Inc. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Regeneron. Available from: <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf> (2020).
- Marinak S, Tsiakas S, Korogiannou M et al. A systematic review of COVID-19 infection in kidney transplant recipients: a universal effort to preserve patients' lives and allografts. *J Clin Med*. 2020; 9: 2986. doi: 10.3390/jcm9092986.
- Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: lessons to be learned. *Am J Transplant*. 2021; 21: 3936–3945. doi: 10.1111/ajt.16742.
- Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35: 100588. doi: 10.1016/j.tre.2020.100588.
- Dhand A, Lobo SA, Wolfe K et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*. 2021; 105 (7): e68–e69. doi: 10.1097/TP.0000000000003737.
- Dhand A, Okumura K, Wolfe K et al. Sotrovimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022; 106 (7): e336–e337. doi: 10.1097/TP.0000000000004136.

24. Sarrell BA, Alissar KB, Chediak El et al. Monoclonal antibody treatment for COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24: e13759. doi: 10.1111/tid.13759.
25. ERA-EDTA WG Descartes expert opinion regarding the management of immunosuppressive medication for kidney transplant patients during the COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/Expert-opinion-on-ISD-in-Covid-19>.
26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации (версия 12). Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 12 (21.09.2021 г.). [In Russ].
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава Российской Федерации (версия 13). Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 13 (14.10.2021 г.). [In Russ].
28. Azzi Y, Parides M, Alani O et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney International.* 2020; 98 (6): 1559–1567. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.004.2.
29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020; 20 (11): 3140–3148. doi: 10.1111/ajt.16185.
30. Ким ИГ, Артюхина ЛЮ, Фролова НФ и др. SARS-CoV-2-инфекция у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2021; 23 (2): 174–184. Kim IG, Artyukhina LY, Frolova NF et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Nephrology and Dialysis.* 2021; 23 (2): 174–184. [In Russ, English abstract]. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-174-184.
31. Caillard S, Chavarot N, Francois H et al. French SOT COVID Registry: Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2020; 21: 1295–1303. doi: 10.1111/ajt.16424.
32. Kamar N, Abravanel F, Marion O et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385: 661–662. doi: 10.1056/NEJMc2108861.
33. Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021; 385 (13): 1244–1246. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
34. Parker EPK, Desai Sh, Marti M et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet.* 2022; 10 (3): E326–E328. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00593-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00593-3).
35. Chen P, Nirula A, Heller B et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (3): 229–237. doi: 10.1056/NEJMoa2029849.
36. Wang AX, Busque S, Kuo J et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Kidney360.* 2021; 3 (1): 133–143. doi: 10.34067/KID.0005732021.
37. Yang M, Li A, Wang Y et al. Monoclonal antibody therapy improves severity and mortality of COVID-19 in organ transplant recipients: A meta-analysis. *Journal of Infection.* 2022; S0163-4453(22)00384-X. doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.027. Online ahead of print.

Статья поступила в редакцию 08.09.2022 г.
The article was submitted to the journal on 08.09.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-15-23

К ВОПРОСУ О ПОКАЗАНИЯХ К ПОВТОРНЫМ ТРАНСПЛАНТАЦИЯМ ПЕЧЕНИ

В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, О.А. Герасимова, Д.А. Гранов

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

Цель работы: изучить причины потери трансплантата и показания к повторным трансплантациям печени (ПТП). **Материалы и методы.** Нами изучен опыт 250 ортотопических трансплантаций полноразмерной трупной печени у 228 больных за период 1998–2021 гг. Тяжесть состояния пациента на момент вмешательства оценивали по шкале MELD. Повторные операции выполнены в 22 наблюдениях у 19 пациентов (анализируемая группа). **Результаты.** Параметры консервации органа, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), тяжесть послеоперационных осложнений при первичных трансплантациях в целом и анализируемой группе достоверно не различались. Основными причинами, приведшими к утрате трансплантата, стали недостаточность артериального кровоснабжения органа у 57,9%, тромбоз печеночной артерии у 21% реципиентов. Случаи тяжелой ранней дисфункции трансплантата (РДТ) и его первичное нефункционирование отмечены в 10,5%, тромбоз воротной вены – в 5%, хроническое отторжение – в 5% наблюдений. **Заключение.** Недостаточность артериального кровоснабжения является одной из основных причин потери пересаженной печени. Своевременная коррекция артериальных и билиарных осложнений способствует сохранению жизнеспособности трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация печени, утрата печеночного трансплантата, ранние артериальные осложнения.

ON INDICATIONS FOR REPEAT LIVER TRANSPLANTATION

V.V. Borovik, I.I. Tileubergenov, O.A. Gerasimova, D.A. Granov

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

Objective: to study the causes of graft loss and indications for repeat liver transplantation (rLT). **Materials and Methods.** We studied the experience garnered from 250 orthotopic full-size cadaveric liver transplantations in 228 patients from 1998 to 2021. The severity of the patient's condition at the time of intervention was estimated according to the MELD scale. Repeat surgeries were performed in 22 cases in 19 patients (analyzed group). **Results.** Organ preservation parameters, length of stay in intensive care unit (ICU), severity of postoperative complications in primary transplantations in general and in the analyzed group did not differ significantly. The main causes of graft loss were graft arterial insufficiency (57.9%) and hepatic artery thrombosis (21%). Severe early allograft dysfunction (EAD) and primary nonfunction accounted for 10.5%, portal vein thrombosis occurred in 5%, and chronic graft rejection was noted in 5% of cases. **Conclusion.** Arterial insufficiency is one of the leading causes of graft loss after liver transplantation. Early correction of arterial and biliary complications help in preserving graft viability.

Keywords: liver transplantation, liver graft loss, early arterial complications.

ВВЕДЕНИЕ

Повторные трансплантации печени выполняются у 10–15% больных с тяжелой дисфункцией трансплантата [1]. Наиболее частой причиной, приводящей к утрате функции пересаженного органа, является

недостаточность его артериального кровоснабжения. Острый тромбоз печеночной артерии (ТПА) без своевременной коррекции приводит к некрозу органа и развитию печеночной, а затем полиорганной недостаточности, сепсису [2]. Хроническая ишемия

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

реализуется в формировании множественных билиарных стриктур (ишемическая холангиопатия – ИХП) с постепенной потерей функции органа, требующей ПТП в отдаленные сроки [3]. Рецидив вирусного, аутоиммунного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, хроническое отторжение встречаются гораздо реже и поддаются консервативному лечению в течение длительного периода [4, 5]. Отдельной проблемой остается первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ), когда только ПТП может спасти больного.

Цель – изучить возможные причины потери трансплантата и показания к ПТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучен опыт 250 ортотопических трансплантаций полноразмерной посмертной печени (ОТП) у 228 больных за период 1998–2021 гг. Число мужчин, перенесших пересадку, составило 104, женщин – 124, их возраст варьировал от 18 до 64 лет (среднее значение $44,9 \pm 7,7$ года). Тяжесть состояния 228 реципиентов оценивали по шкале MELD; на момент вмешательства она составила в среднем $17 \pm 6,3$ балла (ОТП до 2006 г. рассчитаны ретроспективно). Показания к ОТП представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показания к проведению ОТП у всех реципиентов

Indications for OLT in all recipients

Этиология	n
Цирроз вследствие гепатита С	65
Цирроз вследствие гепатита В	28
Цирроз вследствие микст-гепатита	7
Аутоиммунные заболевания печени	22
Холестатические заболевания печени	36
Злокачественные опухоли печени	23
Неверифицированные циррозы	24
Паразитарные заболевания печени	2
Болезнь Бадда–Киари	4
Болезнь Вильсона–Коновалова	2
Токсический гепатит/цирроз	9
Дисфункция трансплантата	20
Другие	8
Всего	250

Повторные операции выполнены у 19 пациентов (анализируемая группа), в последующем трое из них перенесли повторную ретрансплантацию. Показаниями к проведению первичной ОТП были циррозы в исходе хронического вирусного гепатита (ХВГ) С – 8 случаев (42%), ХВГ В – 3 (15,8%), микст-гепатита – 2 (10,5%), первичного билиарного холангита – 2 (10,5%). Синдром Бадда–Киари, первичный склерозирующий холангит, неуточненный цирроз,

альвеококкоз стали причиной для проведения первичной ОТП у 4 реципиентов. Средний возраст реципиентов, перенесших впоследствии повторную пересадку, на момент выполнения первичной ОТП (9 женщин и 10 мужчин, от 19 до 58 лет) составил $44,0 \pm 10,7$ года, тяжесть состояния по шкале MELD составляла в среднем $17,8 \pm 4,8$ балла, и пациенты достоверно не отличались от всех 228 больных ($17,8 \pm 4,8$ vs $17 \pm 6,3$ балла, $p > 0,05$). *Статистическое сравнение параметров между группами проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, для оценки различий применяли U-критерий Манна–Уитни. С целью выявления факторов риска потери трансплантата использовали метод бинарной регрессии.*

Холодовая перфузия при заготовке органа осуществлялась 8–16 литрами раствора кустодиол (НТК «Custodiol», Kohler, Германия), охлажденного до $2-4$ °С. При подозрении на стеатоз пригодность органа для трансплантации повторно рассматривалась по окончании холодной перфузии; при сомнении проведено срочное морфологическое исследование биоптата в 37 случаях (15%), в 12 наблюдениях качество донорского органа не позволило его использовать для трансплантации. В нашем Центре пересадка печени со стеатозом более 50%, диагностированным при срочной биопсии, практически не проводилась. При плановом гистологическом исследовании биоптатов заготовленного органа в основной и исследуемой группах достоверного отличия не получено.

Этапы ОТП. После гепатэктомии кавальная реконструкция по типу «piggy back» выполнялась в 11 случаях, по классической методике (с резекцией НПВ) – 5, кавастомии – 3. Временное вено-венозное шунтирование использовали у трех реципиентов. Анастомоз воротной вены осуществлялся по типу «конец в конец». Учитывая высокую вариабельность артериальной анатомии печеночной артерии, ее реконструкция при ортотопической трансплантации печени была представлена различными вариантами.

Наиболее часто реконструкция выполнялась путем формирования анастомоза между общей печеночной артерией (ОПА) реципиента и собственной печеночной артерией (СПА) донора – 64,4% ($n = 161$). Вторым частым вариантом являлся анастомоз между собственными артериями реципиента и донора – 22,8% ($n = 57$). В других случаях особенности артериальной реваскуляризации – 12,8% ($n = 32$) – были обусловлены вариантами отхождения правой печеночной артерии (ППА), реже наличием значимой добавочной левой печеночной артерии (ЛПА). При отхождении правой печеночной артерии донорского органа отдельным стволом (от верхней брыжеечной артерии) реконструкция выполнялась путем формирования анастомоза ППА донора с ППА реципиента, при этом анастомоз СПА донора выполнялся с использованием как ЛПА, так и СПА

реципиента. В ряде случаев для реконструкции ППА выполнялся анастомоз между ППА и гастродуоденальной артерией (ГДА) донора. Данный анастомоз формировался на этапе «back table». Для анастомозирования добавочной ЛПА донора, как правило, использовалась ЛПА реципиента, при этом ППА реципиента использовалась для анастомоза с ОПА или СПА донора. Большинство артериальных анастомозов сформировано непрерывным швом (использовали «парашютную» технику) нитью Prolen 6/0. Незначительное число анастомозов формировалось отдельными узловыми швами с использованием нити Prolen 7/0-8/0.

Билиарная реконструкция с использованием Т-дренажа осуществлена в 9 наблюдениях, на «потерянном» дренаже – у 6, гепатикоэнтероанастомоз – у 2 пациентов. В остальных случаях дренирование протоков не выполняли. Всем больным после ОТП назначалась стандартная иммуносупрессия по трехкомпонентной схеме: циклоспорин/такролимус, микофенолаты/азатиоприн, преднизолон. Для индукции вводили базиликсимаб до запуска трансплантата в системный кровоток и на 4-е сутки после операции. Фиксировали длительность этапов консервации, объем заместительной гемотрансфузии, этапы операции, сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Степень дисфункции трансплантата оценивали по критериям P. Salvalaggio et al. (2012 г.) [6], тяжесть общехирург-

гических осложнений – по классификации Clavien–Dindo (2004 г.) [7, 8].

Недостаточность артериального кровотока, установленная интраоперационно путем проведения доплерофлоуметрии, корректировалась путем гепаринизации сосудистого русла трансплантата, ревизии или реконструкции зоны анастомоза, перевязки гастродуоденальной и/или селезеночной артерий. В послеоперационном периоде состояние артериального кровоснабжения печени оценивали с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), спиральной компьютерной томографии, коррекция основывалась на результатах прямой ангиографии. Применяли баллонную пластику и стентирование. В случаях развития билиарных осложнений выполняли дренирование желчных протоков, их резекцию с формированием гепатикоэнтероанастомоза или холангистомы, удаление некротизированной ткани печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повторные трансплантации выполнены у 19 (8,3%) из 228 пациентов, среди них у трех ретрансплантация выполнялась дважды. Причинами к проведению ПТП стали недостаточность артериального кровоснабжения органа у 11 (57,9%), тромбоз печеночной артерии у 4 реципиентов (21%). Случаи РДТ и ПНФТ отмечены в 2 (10,5%) наблюдениях, тромбоз воротной вены, хроническое отторжение – по одному (5%) наблюдению (табл. 2).

Таблица 2

Причины дисфункции трансплантата, сроки пребывания в ОРИТ и тяжесть послеоперационного периода

Causes of graft dysfunction, ICU length of stay and severity of postoperative period

Пациент	Причина дисфункции трансплантата	ОРИТ, сут	Clavien–Dindo
1. С.	Ранняя дисфункция трансплантата	20	IIIa
2. И.	Нарушение режима иммуносупрессии, отторжение	22	I
3. З.	Тромбоз ВВ. Холангиопатия	15	IIIb
4. М.	Недостаточность артериального кровотока. Некроз донорской части протоков	10	IIIa
5. А.	Окклюзия ОПА. Ишемическая холангиопатия	9	IIIb
6. К.	Ишемическая холангиопатия	7	IIIa
7. С.	Некроз донорской части протоков	9	IIIa
8. В.	Критический стеноз ПА. Ишемическая холангиопатия	4	II
9. К.	Ранний ТПА. Некроз донорской части протоков	14	IIIb
10. М.	Поздний синдром обкрадывания, ишемическая холангиопатия	8	II
11. Г.	Стеноз ПА. Ишемическая холангиопатия	5	II
12. О.	Тромбоз ВВ. Недостаточность артериального кровотока. Ишемическая холангиопатия	15	IIIb
13. М.	Недостаточность артериального кровотока. Ишемическая холангиопатия	6	II
14. К.	Ранний ТПА. Некроз донорской части протоков	25	IIIb
15. С.	Ранний ТПА. Некроз донорской части протоков	13	IIIa
16. В.	Некроз донорской части протоков	6	IIIb
17. Ш.	Поздний ТПА. Ишемическая холангиопатия	5	IIIa
18. Ш.	Некроз донорской части протоков	5	IIIb
19. К.	ПНФТ, тяжелый компартмент-синдром	7	IIIb

Сроки пребывания в ОРИТ, тяжесть послеоперационных осложнений у 19 реципиентов, в дальнейшем перенесших ПТП, были сопоставимы со всеми первичными 228 ОТП.

Морфологическая оценка биоптатов нативной донорской печени проводилась всем пациентам анализируемой группы при первичной ОТП.

Степень диагностированного макровезикулярного стеатоза трансплантата, не являвшегося противопоказанием к пересадке, в анализируемой группе также достоверно не отличалась от всех наблюдений (встречаемость 18 vs 16%, $p > 0,05$). В одном случае 50% макровезикулярный стеатоз не был препятствием в проведении ПТП, так как орган был использован у больной с ПНФТ.

В немногочисленной группе больных, которым выполнена ПТП, причины дисфункции различны.

В первом наблюдении тяжелая ранняя дисфункция трансплантата проявлялась в стойкой гипербилирубинемии (более 200 мкмоль/л) и отсутствии продукции желчи. Нарушение режима иммуносупрессии привело к отторжению трансплантата у второй реципиентки. Рецидивирующий тромбоз воротной вены в третьем случае осложнился формированием поздних множественных внутривенных билиарных стриктур. В наблюдениях 4, 5, 6, 8, 11, 13 причиной ишемической холангиопатии стала недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата в позднем послеоперационном периоде. Некроз внепеченочных желчных протоков отмечен у 3 больных (№ 7,

16, 18), при этом выраженного нарушения артериального кровоснабжения печени не было. Острый тромбоз печеночной артерии с развитием некротического холангита и абсцессов печени диагностирован у трех реципиентов (№ 9, 14, 15). Синдром обкрадывания селезеночной артерией в позднем послеоперационном периоде стал причиной внутривенных билиарных стриктур в 10-м наблюдении. Недостаточность артериального кровотока с формированием ранних билиарных стриктур отмечена у двенадцатого реципиента, тромбоз правой ветви воротной вены привел к резкому ухудшению его состояния. Поздний ТПА с развитием ишемической холангиопатии диагностирован в семнадцатом случае. ПНФТ, тяжелый абдоминальный компартмент-синдром отмечен у последней больной. При сравнении параметров консервации и интраоперационных данных получены следующие результаты (табл. 3).

Медианы параметров консервации, интраоперационных данных при первичных трансплантациях в основной и анализируемой группе достоверно не различались, регрессионный анализ не выявил признаков/факторов риска потери трансплантата в обеих группах. Обращают внимание показатели систолического АД при запуске артериального кровотока – в исследуемой группе у большей части реципиентов (68%) было ниже 100 мм рт. ст.

Анализируя показатели уровня билирубина, АЛТ и АСТ на 0, 3 и 7-е сут после ОТП, следует отметить более высокие значения маркеров цитолиза в исследу-

Таблица 3

Медианы параметров консервации графта и интраоперационные данные при первичных трансплантациях в основной (n = 209) и анализируемой (n = 19) группах

Median graft preservation parameters and intraoperative data for primary transplantation in the main (n = 209) and analyzed (n = 19) groups

Параметры	ОТП (n = 209)	ОТП (n = 19)	ДИ 95%
Холодовая ишемия, мин IQR	382,5 306–485	375 300–435	$p > 0,05$
Тепловая ишемия, мин IQR	45 35–55	50 45–55	$p > 0,05$
Беспеченочный период, мин IQR	75 60–95	75 60–80	$p > 0,05$
Артериальная реваскуляризация, мин IQR	35 25–50	40 28,75–61,25	$p > 0,05$
<i>Показатели систолического АД при запуске артериального кровотока</i>	<i>>100 мм рт. ст. – 62% <100 мм рт. ст. – 38%</i>	<i>>100 мм рт. ст. – 32% <100 мм рт. ст. – 68%</i>	$p > 0,05$
Заместительная гемотрансфузия, мл IQR	1193 615–2099	972 412–2519	$p > 0,05$
Продолжительность операции, мин IQR	445 430–490	515 500–545	$p > 0,05$
<i>Исходный уровень гемоглобина, г/л IQR</i>	<i>101 96–108</i>	<i>95 90–102</i>	$p > 0,05$

Примечание. IQR – межквартильный интервал.

Note. IQR – interquartile range.

емой группе на 0-е и 3-и сут после трансплантации (табл. 4), однако достоверной разницы не получено ($p > 0,05$).

В исследуемой группе у 15 из 19 реципиентов с очевидным или скрытым дефицитом артериального кровоснабжения трансплантата билиарные осложнения развились в сроки от 14 сут до 37 мес. (среднее 13,2 мес.). До повторной пересадки печени в семи случаях выполнили холангиодренирование – чрескожное чреспеченочное ($n = 6$) и эндоскопическое ($n = 1$). У шести больных потребовалось выполнение резекции некротизированных протоков с формированием наружной холангиостомы. Перед проведением ПТП тяжесть состояния пациентов составила $21,3 \pm 4,6$ балла по шкале MELD.

Следует отметить, что поздний тромбоз печеночной артерии развился у 4 пациентов после ОТП, не включенных в анализ. Проводился регионарный тромболизис, многоуровневые баллонные пластики, попытки реканализации и стентирование артерий. Все больные были включены в лист ожидания. Однако отсутствие донорского органа, постепенное нарастание билиарных и инфекционных осложнений привели к сепсису и смерти этих пациентов. Недостаточность артериального кровоснабжения печени в отдаленном периоде 228 ОТП отмечена в 32 наблюдениях, что составило 14% от всех трансплантаций. У 11 реципиентов при наличии значимого синдрома обкрадывания селезеночной артерией была выполнена ее эмболизация, что привело к стойкому положительному результату в 8 случаях. Двое больных погибли от инфекционных осложнений, один – от острого инфаркта миокарда. Успешная коррекция недостаточности артериального кровотока путем баллонной пластики и стентирования проведена в 5 из 8 наблюдений стеноза печеночной артерии. Трое реципиентов погибли от сепсиса.

Примером показания к повторной трансплантации может служить клиническое наблюдение, где борьба с серией артериальных и билиарных осложнений имела временный успех.

Пациентка И., 57 лет. Из анамнеза известно, что в 2014 г. при выполнении лапароскопической холецистэктомии выявлена цирротическая трансфор-

мация паренхимы печени. В феврале, августе 2021 г. по поводу кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода проведено эндоскопическое лигирование. С учетом высокого риска рецидивного кровотечения 06.09.2021 г. госпитализирована в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» для проведения операции установки чрескожного внутripеченочного портокавального стента (TIPS). 08.09.2021 г. выполнены верхняя мезентерикография, целиакография. Заключение: цирроз, портальная гипертензия, тромбоз селезеночной вены. Попытка установки TIPS безуспешна. Повторно 13.09.2021 г. операция TIPS признана технически невозможной по причине анатомических особенностей.

18.09.2021 г. выполнена операция: лапаротомия по Starzl, гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела **нижней полой вены (НПВ)**, ортотопическая трансплантация печени по типу piggy back, дренирование брюшной полости. Длительность холодной ишемии органа 4 часа 40 мин, тепловой – 40 мин.

Гистологическое заключение № 50622/2021 от 23.09.2021 г.: мелкоузловой цирроз печени.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов печени от 29.09.2021 г. отмечено значимое снижение объемной скорости кровотока по печеночной артерии и увеличение притока по воротной вене, признаки синдрома обкрадывания селезеночной артерией. 29.09.2021 г. выполнены верхняя мезентерикография, целиакография (рис. 1).

Катетер проведен в дистальную часть ствола селезеночной артерии, выполнена установка шести металлических спиралей Cook с диаметром витка 8 мм + гемостатическая губка до редукции кровотока (рис. 2).

Ствол селезеночной артерии окклюзирован металлическими спиралями (черная стрелка). Артериальная архитектура прослеживается на сегментарном уровне (белые стрелки).

При УЗДГ сосудов печени от 30.09.2021 г. отмечено существенное повышение объемной скорости кровотока по печеночной артерии и уменьшение притока по воротной вене.

В дальнейшем при контрольной УЗДГ сосудов печени от 26.10.2021 г. (37-е сутки после ОТП) от-

Таблица 4

Медианы показателей уровня билирубина и маркеров цитолиза на 0, 3 и 7-е сут после ОТП при первичных трансплантациях в целом и анализируемой группе

Medians of bilirubin levels and cytolysis markers at day 0, 3 and 7 after OLT in primary transplantations in general and in the analyzed group

Показатели	Билирубин, мкмоль/л			АЛТ, МЕ/л			АСТ, МЕ/л		
	0	3	7	0	3	7	0	3	7
Сутки после ОТП									
Основная группа (n = 209)	40,7	39,4	37,3	560	429	180	829	244	58
Исследуемая группа (n = 19)	41,7	44,4	36,7	822	585	158	1047	385	69

мечено уменьшение линейной скорости кровотока в собственной и правой печеночных артериях при отсутствии клинико-биохимических проявлений. Выполнены верхняя мезентерико-, целиакография, визуализировано гемодинамически значимое локальное сужение собственной печеночной артерии в зоне анастомоза (рис. 3).

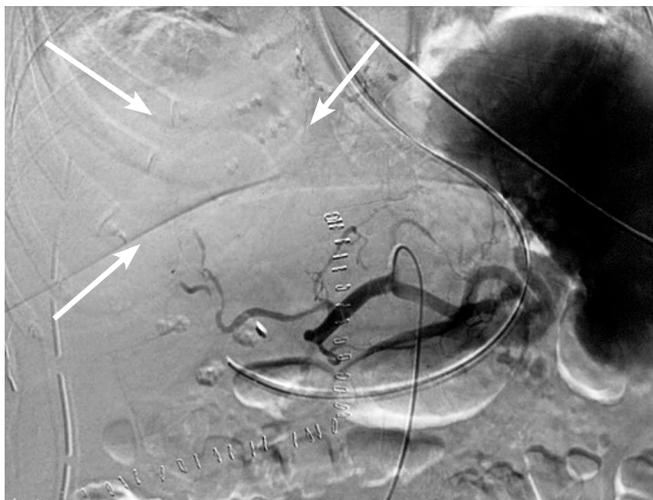


Рис. 1. Целиакография. Отмечается обеднение артериальной архитектуры на сегментарном уровне (стрелки)

Fig. 1. Celiacography. Impoverishment of arterial architectonics at the segmental level is noted (arrows)

Коаксиально до зоны стриктуры заведен саморассасывающийся стент Medtronic Resolute 3,0 × 26 мм. Выполнено стентирование (рис. 4).

По данным контрольного УЗИ сосудов печени от 27.10.2021 г. отмечена положительная динамика – ускорение артериального кровотока в СПА и правой ветви печеночной артерии. Визуализирована свободная жидкость между левой долей печени и



Рис. 2. Контрольная целиакография после эмболизации селезеночной артерии

Fig. 2. Control celiacography after splenic artery embolization



Рис. 3. Целиакография на 37-е сут после ОТП. Выявлен стеноз печеночной артерии (стрелка) и обеднение артериального рисунка на сегментарном уровне по сравнению с предыдущим исследованием

Fig. 3. Celiacography at day 37 after OLT. Hepatic artery stenosis (arrow) and impoverishment of the arterial pattern at the segmental level were revealed in comparison to the previous study



Рис. 4. Контрольная ангиогапатография. Стентирование печеночной артерии (стрелка), стеноз ликвидирован, сегментарная артериальная архитектура восстановлена

Fig. 4. Control hepatic arteriography. Hepatic artery stenting (arrow), stenosis eliminated, segmental arterial architectonics restored

желудком объемом до 300 мл. Выполнены пункция и дренирование жидкостного скопления под УЗ-контролем, эвакуировано 350 мл отделяемого с примесью желчи. За сутки по дренажу получено 400 мл желчи. По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии от 28.10.2021 г. визуализирован дефект в области общего желчного протока до 5 мм с подтеканием желчи в брюшную полость.

Выполнены релапаротомия, ревизия, санация органов брюшной полости, иссечение некротизированного участка общего желчного протока. Сформирован бигепатикоюноанастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишки с дренированием долевых желчных протоков по Фелькеру и межкишечным анастомозом по Брауну.

Гистологическое заключение № 51548/2021 от 03.11.2021 г.: фрагмент желчного протока с мелкоочаговым некрозом, воспалительной инфильтрацией.

Контрольная фистулохолангиография 08.11.2021 г.: адекватное контрастирование желчных протоков обеих долей печени. Затеков в брюшную полость нет.

В динамике при УЗДГ от 12.11.2021 г. отмечается значимое снижение объемной скорости кровотока по печеночной артерии.

Выполнены целиако-, артериогепатикография (12.11.2021 г.). Отмечается обкрадывание гастродуоденальной артерией (ГДА) печеночного кровотока, снижение перфузии печени. С целью перераспределения кровотока выполнена эмболизация гастродуоденальной артерии – установлены 4 микроспирали Cook с диаметром витка 6 мм (рис. 5).

Дренажи по Фелькеру удалены 08.12.2021 г. Пациентка выписана через 82 дня после ОТП.

Анализ крови при выписке: креатинин – 53,3 мкмоль/л; билирубин общий – 12,3 мкмоль/л; АЛТ – 7 ед/л; АСТ – 12 ед/л; альбумин – 28 г/л. Концентрация такролимуса – 3,5 нг/мл. Перенесла Covid-19 в феврале 2022 г. в легкой форме с лейкопенией $1,5-3,5 \times 10^9/\text{л}$, что потребовало отмены микофеноловой кислоты. В середине марта 2022 г. отметила иктеричность кожных покровов. По данным УЗДГ печени 29.03.2022 г. сосудистых осложнений в трансплантате не выявлено, желчные протоки не расширены, в анализах крови от 04.04.2022 г. общий билирубин 470,4 мкмоль/л, АЛТ 1356 Ед/л, АСТ 1172 Ед/л. Произведена биопсия печени (05.04.2022). Гистологическое заключение № 54845: столбик ткани печени с множественными мелкоочаговыми некрозами гепатоцитов. Диффузная лимфоплазмозитарная инфильтрация стромы, максимально выраженная в области некрозов. Внутриклеточный холестаз. Белковая дистрофия гепатоцитов, участки некробиоза. Портальные тракты не выявляются. Выполнены контрольная целиако-, артериогепатикография (12.04.2022 г.). Отмечается снижение перфузии

печени, четкообразные изменения сегментарных артерий (рис. 6).

В динамике отмечается нарастание гипербилирубинемии до 508 мкмоль/л (19.04.2022 г.). С целью оценки функции печени пациентке проведен тест с индоцианином зеленым, скорость плазменной элиминации составила 2,6% в 1 мин. Без повторной пересадки дальнейшее лечение представляется бесперспективным, пациентка внесена в активный лист ожидания трансплантации печени.

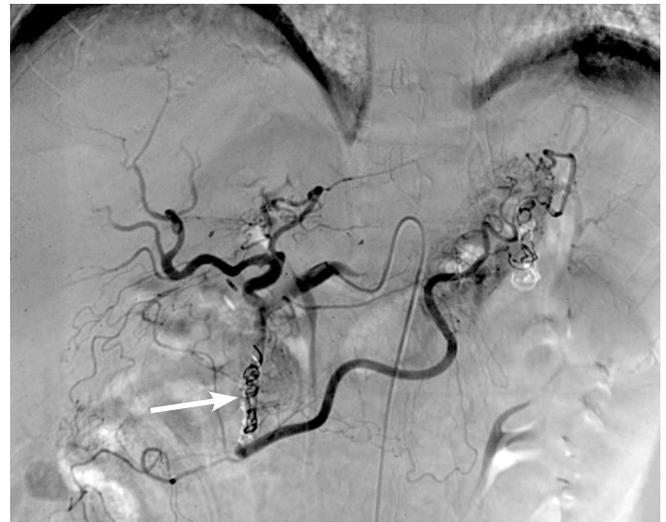


Рис. 5. Целиакография. ГДА окклюзирована металлическими спиралями (стрелка). Обкрадывание кровотока печени ГДА ликвидировано

Fig. 5. Celiacography. Gastroduodenal artery occluded with metal coils (arrow). Obstruction of hepatic blood flow by the gastroduodenal artery was eliminated



Рис. 6. Целиакография. Сегментарные артерии четкообразно изменены (стрелки), без пульсовой волны

Fig. 6. Celiacography. Segmental arteries are clearly altered (arrows), with no pulse wave

В настоящее время живы 9 (47%) из 19 пациентов, перенесших ретрансплантацию. Сроки наблюдения составили от 17 до 138 мес. Функция трансплантата у большинства реципиентов расценивается как удовлетворительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования удельный вес реципиентов с ПТП составил 8,3%, что соответствует данным опубликованных работ отечественных и зарубежных авторов [9,10]. Следует отметить, что за последнее десятилетие частота рецидивов вирусных, аутоиммунных гепатитов, отторжений, повлекших необходимость ПТП, значительно снизилась. Основанием этому служит применение современных эффективных препаратов противовирусной терапии и иммуносупрессии [11–13]. При ПНФТ нерешенной проблемой остается отсутствие донорского органа в силу его дефицита, несовершенной системы аллокации и распределения между регионами.

После 19 первичных ОТП у пациентов, перенесших впоследствии повторную пересадку, первичное нефункционирование и тяжелая ранняя дисфункция трансплантата наблюдались в 2 случаях. Относительно «стабильное» состояние реципиента и отсутствие тяжелых инфекционных осложнений позволили выполнить ретрансплантацию через 8 и 21 сут соответственно.

Анализируя все случаи тяжелой дисфункции трансплантата (13 из 228; 5,7%), можно объяснить ее относительно низкий удельный вес малым числом заготовленных органов от маргинальных доноров, взвешенной трактовкой результата срочного морфологического исследования заготовленного органа в случае сомнения в его пригодности. Следует отметить активное ведение пациентов в листе ожидания, направленное на улучшение функционального статуса при подготовке к ПТП, а также коррекцию осложнений после трансплантации. Отчасти это положение можно подтвердить тем, что тяжесть состояния больных перед ПТП сопоставима с таковой у реципиентов перед первичной ОТП; по нашим данным, показатель MELD составил $21,3 \pm 4,6$ vs $17,8 \pm 4,8$ ($p > 0,05$).

Причинами, приведшими к утрате трансплантата, в большинстве наших наблюдений (79%) стали тромбоз печеночной артерии ($n = 4$) и недостаточность его артериального кровоснабжения ($n = 11$). Эти проблемы реализовались в формировании некроза донорского желчного протока в раннем послеоперационном периоде и множественных внутривенных билиарных стриктур в отдаленном времени. Осложнения требовали проведения повторных вмешательств – резекций протоков с наружным желчеотведением, холангиодренирования с многочисленными сеансами баллонных пластик и стентирования. К сожалению,

не вошедшие в анализируемую группу пациенты с поздним тромбозом печеночной артерии ($n = 4$), ее значимым стенозом ($n = 3$) и обкрадыванием селезеночной артерией ($n = 2$) погибли от инфекционных осложнений, не дождавшись ретрансплантации либо эффективной эндоваскулярной коррекции [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная недостаточность трансплантата печени, под которой подразумеваются ТПА, стеноз ПА, синдром обкрадывания селезеночной артерией, является негативным предиктором утраты функции трансплантата печени. Для сохранения жизнеспособности пересаженного органа крайне важна ее максимально ранняя диагностика. Несмотря на то что не всегда может быть достигнуто адекватное артериальное кровоснабжение, необходимо использовать все доступные методы хирургической и эндоваскулярной коррекции кровотока, развившихся билиарных осложнений. Поэтому своевременная диагностика артериальной недостаточности является одним из ключевых звеньев в прогнозировании дисфункции пересаженного органа.

В связи с этим активная борьба и коррекция артериальных и билиарных осложнений в значительной степени способствуют стабилизации функции печени, и следовательно, сохранению трансплантата.

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 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gauthier 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). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-2-6-26>.
2. Новрузбеков МС, Олисов ОД. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2017; 9 (1): 35–50. Novruzbekov MS, Olisov OD. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya*. 2017; 9 (1): 35–50. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-1-35-50.
3. Savier E, De Rycke Y, Lim C, Goumard C, Rousseau G, Perdigao F et al. Novel Composite Endpoint for Assessing Outcomes in Liver Transplantation: Arterial and Biliary Complication-Free Survival. *Liver Transpl*. 2022 Jan; 28 (1): 75–87. doi: 10.1002/lt.26269. Epub 2021 Sep 7.
4. Цирульникова ОМ, Умрик ДВ, Милосердов ИА, Егорова ЕТ, Латыпов РА. Эффективность и безопасность

- препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 61–68. *Tsiroulnikova OM, Umrik DV, Miloserdov IA, Egorova ET, Latypov RA*. The efficacy and safety of antiviral drugs of direct action in liver recipients with recurrence of chronic hepatitis C genotype 1 after transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 61–68. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-61-68>.
5. *Сюткин ВЕ, Бессонова ЕН, Давыденко МН*. Терапия возвратного гепатита С после трансплантации печени препаратами прямого противовирусного действия: опыт трех российских центров. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (1): 4–14. *Syutkin VE, Bessonova EN, Davydenko MN*. Therapy of recurrent hepatitis C after transplantation of the liver with direct acting anti-hepatitis C virus drugs: the experience of three Russian centers. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018; 23 (1): 4–14. (In Russ). doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-1-4-14>.
 6. *Salvalaggio PR, Felga GE, Afonso RC, Ferraz-Neto BH*. Early allograft dysfunction and liver transplant outcomes: a single center retrospective study. *Transplant Proc*. 2012 Oct; 44 (8): 2449–2451. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.002.
 7. *Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM*. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992; 111 (5): 518–526.
 8. *Dindo D, Demartines N, Clavien PA*. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2): 205–213.
 9. *López MJC, Franco CC, Artacho GS, Gómez LMM, Bellido CB, Martínez JMÁ et al*. Results of Early Liver Retransplantation. *Transplant Proc*. 2020 Jun; 52 (5): 1486–1488. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.055. Epub 2020 Mar 19.
 10. *López IP, Raya AM, Bastante MD, Herrera TV, Herro Torres MA, Carroll NZ, Villar Del Moral JM*. Liver Retransplantation: The Changing Scenario in a Tertiary Medical Center. *Transplant Proc*. 2020 Mar; 52 (2): 543–545. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.026. Epub 2020 Feb 19.
 11. *Cieciura T, Hryniewiecka E, Foroniewicz B, Strzelczyk Z, Cizek M, Paczek L*. Long-Term Follow-up of Liver Transplant Recipients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Recurrence After Transplantation. *Transplant Proc*. 2020 Oct; 52 (8): 2468–2471. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.097. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32241638.
 12. *Wang B, Agarwal K, Joshi D*. Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation. *Frontline Gastroenterol*. 2018 Jan; 9 (1): 79–84. doi: 10.1136/flgastro-2016-100768. Epub 2017 Feb 14. PMID: 29484165; PMCID: PMC5824762.
 13. *Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL*. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Feb; 45 (4): 485–500. doi: 10.1111/apt.13894. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27957759.
 14. *Моисеенко АВ, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Тилеубергенов ИИ, Майстренко ДН, Гранов ДА*. Рентгенэндоваскулярные 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. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2021; 15 (1): 51–58. <https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.1.05>.

*Статья поступила в редакцию 28.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 28.04.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-24-30

ОРИГИНАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.Л. Коробка, Р.В. Коробка, А.М. Шаповалов, М.Ю. Кострыкин, Е.С. Пак

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

Представлено клиническое наблюдение трансплантации поджелудочной железы по оригинальной методике. Примененная методика позволила предупредить распространение и вовлечение органов брюшной полости в воспалительный процесс, обусловленный послеоперационным панкреатитом трансплантата, и сохранить трансплантат поджелудочной железы.

Ключевые слова: трансплантация поджелудочной железы.

ORIGINAL PANCREAS TRANSPLANT TECHNIQUE IN TERMS OF PREVENTION OF INTRA-ABDOMINAL PURULENT COMPLICATIONS

V.L. Korobka, R.V. Korobka, A.M. Shapovalov, M.Yu. Kostrykin, E.S. Pak

Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov on Don, Russian Federation

A clinical case of pancreas transplantation (PTx) based on an original technique is presented. The applied technique made it possible to prevent the spread and involvement of the abdominal organs in an inflammatory process caused by postoperative graft pancreatitis, and to preserve the pancreas graft.

Keywords: pancreas transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация поджелудочной железы (ПЖ) – один из сложных разделов хирургии ввиду бóльшего количества и частоты специфических осложнений в сравнении с трансплантацией других солидных органов [1–4]. Сохранение полноценно функционирующего трансплантата остается актуальной проблемой этого вида трансплантации как из-за проблем посттрансплантационного периода, связанных в основном с экзокринной секрецией и сниженной микроциркуляцией, так и хирургических осложнений, поскольку именно они часто приводят к потере трансплантата [5–7].

По данным различных источников литературы, хирургические осложнения наблюдаются у 30–40% реципиентов поджелудочной железы, при этом в ранние сроки после операции в 5–8% случаев реципиенты теряют трансплантат по причине внутрибрюшных

инфекционных осложнений, являющихся следствием несостоятельности швов дуоденального анастомоза или панкреатита трансплантата [2, 4, 8]. Проблема этого рода обусловлена тем, что в большинстве трансплантационных центров по-прежнему используется методика внутрибрюшного размещения трансплантата ПЖ [9–12]. Именно инфекционные осложнения отягощают структуру причин и увеличивают показатель смертности в посттрансплантационном периоде [3, 13].

Возникновение в послеоперационном периоде обозначенных проблем приводит не только к неудовлетворительным результатам трансплантации ПЖ, но и в известной мере обостряет вопрос дефицита донорских органов.

Для исключения возникновения интраабдоминальных гнойных осложнений в нашей клинике разработан и применен на практике оригинальный способ трансплантации ПЖ.

Для корреспонденции: Коробка Вячеслав Леонидович. Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. Тел. (863) 297-02-80. E-mail: rokb@aaanet.ru

Corresponding author: Vyacheslav Korobka. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov on Don, 344015, Russian Federation. Phone: (863) 297-02-80. E-mail: rokb@aaanet.ru

Мы приводим собственное клиническое наблюдение пациентки, у которой трансплантация ПЖ была проведена по оригинальной методике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б. 34 лет, инвалид 2-й группы, 17.07.2018 поступила с жалобами на общую слабость, повышение артериального давления до 240/115 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что с возраста 2 года 10 месяцев страдает сахарным диабетом 1-го типа. На протяжении более 4 лет имеет патологию почек. С 13.02.2018 три раза в неделю получает заместительную почечную терапию. С этого же времени состоит в листе ожидания трансплантации почки. Наряду с этим имеет пролиферативную диабетическую ретинопатию сетчатки, миопию правого глаза, витрэктомию с тампонадой витреальной полости левого глаза и развитием вторичной глаукомы.

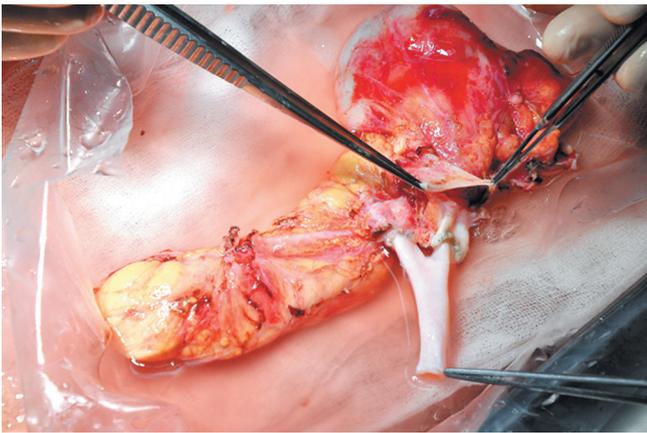


Рис. 1. Этап предтрансплантационной подготовки трансплантата поджелудочной железы

Fig. 1. Stage of pretransplant preparation of pancreas graft

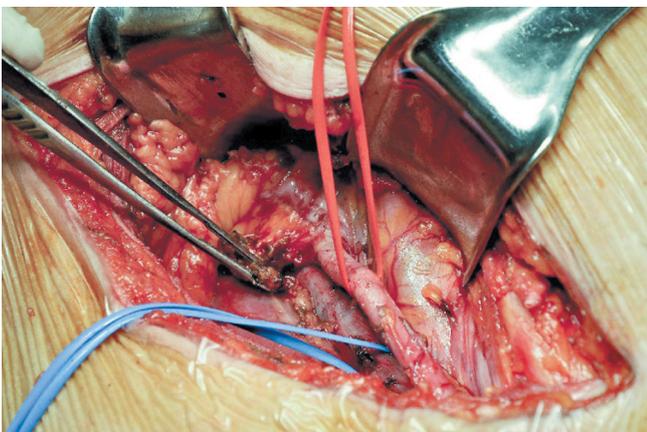


Рис. 2. Вид доступа к подвздошным сосудам

Fig. 2. View of access to the iliac arteries

При поступлении состояние было средней тяжести. Диурез до 600 мл в сутки. На левом предплечье АВ-фистула (последняя процедура диализа 17.07.2018).

Предоперационный диагноз: сахарный диабет 1-го типа, ХБП 5, ХПН (терминальная стадия), азотемия, диабетическая нефропатия 3-й ст., почечно-заместительная терапия – программный гемодиализ с 13.02.2018. Симптоматическая (нефрогенная) артериальная гипертензия II ст., риск III. ХСН I ФК II. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей I ст. Пролiferативная диабетическая ретинопатия сетчатки, миопия правого глаза. Бельмо роговицы левого глаза. Аксональная сенсомоторная дистальная полинейропатия смешанного характера верхних и нижних конечностей. Соматогенная астенизация.

Консилиумом врачей было принято решение выполнить 17.07.2018 оперативное вмешательство в объеме трансплантации панкреатодуоденального комплекса и почки.

Описание оригинальной методики трансплантации поджелудочной железы

На первом, предтрансплантационном этапе осуществили подготовку трансплантата поджелудочной железы. Были произведены ушивание донорской ДПК с обеих сторон и артериальная реконструкция селезеночной и верхней брыжеечной артерий с использованием донорской Y-образной сосудистой вставки (рис. 1).

У реципиентки осуществили вход в забрюшинное пространство справа внебрюшинным модифицированным доступом по Gibson от симфиза латерально и вверх параллельно паховой связке [14], получив тем самым доступ к подвздошным сосудам (рис. 2).

В правой подвздошной ямке поместили трансплантат, расположив его в инвертированном положении (головкой поджелудочной железы книзу и дорсальной поверхностью кпереди) вдоль крыла подвздошной кости. По общепринятой методике сформировали венозный анастомоз между воротной веной трансплантата и правой подвздошной веной реципиента и артериальное соустье между Y-образной сосудистой вставкой и правой общей подвздошной артерией реципиента (рис. 3).

Разрезом брюшины до 6 см получили доступ к тонкой кишке, петлю которой вывели из брюшной полости в рану. По методике Ру произвели выключение из пищеварения участка кишки длиной 20 см, непрерывность желудочно-кишечного тракта восстановили формированием тонко-тонкокишечного анастомоза по типу «конец в бок», свободный конец кишки ушили (рис. 4).

На последующем этапе операции сформировали межкишечное соустье по типу «бок в бок» между

донорской ДПК и свободным концом тонкой кишки реципиента (рис. 5).

На завершающем этапе зону оперативного вмешательства дренировали двумя трубчатыми силиконовыми дренажами, установленными над и под трансплантатом поджелудочной железы, рану ушили послойно (рис. 6).

В послеоперационном периоде пациентке осуществляли динамический контроль основных лабораторных показателей с акцентированием внимания на уровне глюкозы плазмы крови и гликозилированного гемоглобина.

Медикаментозная терапия в послеоперационном периоде

Проводимая иммуносупрессивная терапия включала в себя: такролимус (1–24-е сутки после опера-

ции) в среднесуточной дозе 4,69 мг (95% ДИ 4,27–5,11); микрофеноловая кислота (3–24-е сутки после операции) в дозе 720 мг в сутки. Наряду с этим пациентка получала гормональную терапию метилпреднизолоном (1–5-е сутки после операции) в среднесуточной дозе 123,75 мг (95% ДИ 89,74–157,76), затем (6–24-е сутки после операции) в дозе 16 мг в сутки.

Антибактериальная терапия включала в себя комбинацию карбапенемов и синтетических антибактериальных препаратов в течение 10 суток – дорипенем 1,5 г в сутки и метронидазол 15 мг в сутки, соответственно, меропенем 2,0 г в сутки в течение 8 дней.

Возникавшие эпизоды гипергликемии (рис. 7) корригировали назначением инсулина. Средняя доза вводимого инсулина за весь послеоперационный период составила 4,66 ЕД (95% ДИ 3,48–5,84).

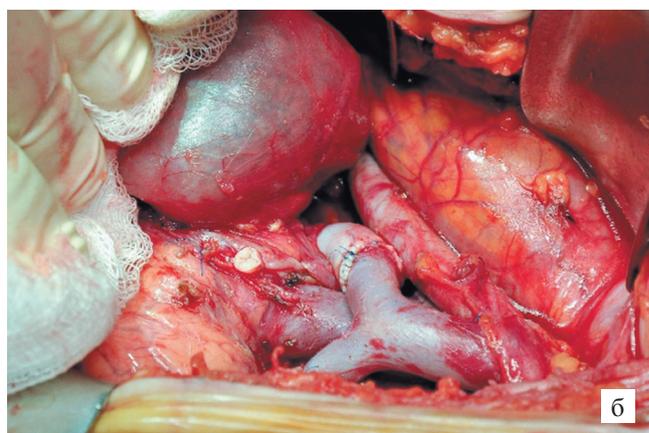
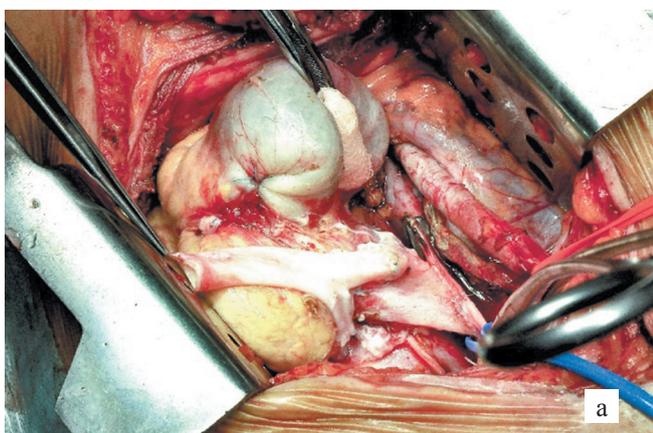


Рис. 3. Этап сосудистой реконструкции трансплантата поджелудочной железы: а – формирование венозного анастомоза; б – вид артериального соустья

Fig. 3. Stage of vascular reconstruction of pancreas graft: a – formation of venous anastomosis; б – view of arterial anastomosis

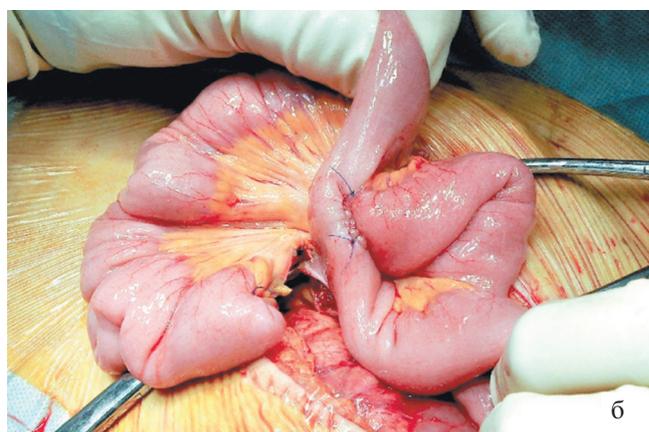
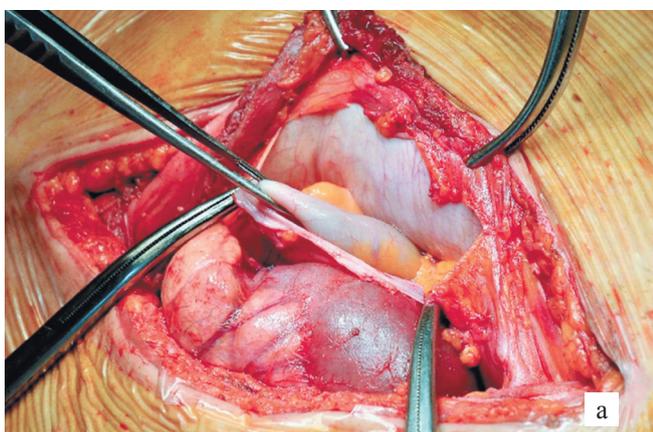


Рис. 4. Этап заготовки тонкокишечной петли: а – вскрытие брюшины; б – вид петли, выключенной из пищеварения по Ру

Fig. 4. The stage of preparation of the small bowel loop: а – peritoneum opening; б – view of the loop disconnected from digestion by Roux-en-Y bypass

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение первых трех суток после операции при динамическом ультразвуковом исследовании трансплантата ПЖ его продольные размеры колебались от 79 до 93 мм ($86,0 \pm 5,5$ мм), поперечные – от 29 до 34 см ($31,2 \pm 2,5$ мм). Эхогенность паренхимы оставалась обычной, эхоструктура – однородной. Скоростные характеристики кровотока в зоне сосудистых анастомозов и в артерии были в пределах допустимых значений. Венозный анастомоз: $V_{\max} - 105,7 \pm 14,4$ см/с; артериальный анастомоз: $V_{\max} - 148,3 \pm 25,8$ см/с, $Ri - 0,77 \pm 0,06$. Артерия ПЖ 1: $V_{\max} - 67,3 \pm 15,2$ см/с, $Ri - 0,70 \pm 0,04$; артерия ПЖ 2: $V_{\max} - 57,3 \pm 9,8$ см/с, $Ri - 0,75 \pm 0,11$. Визуализируемые размеры жидкостных скоплений вдоль ложа

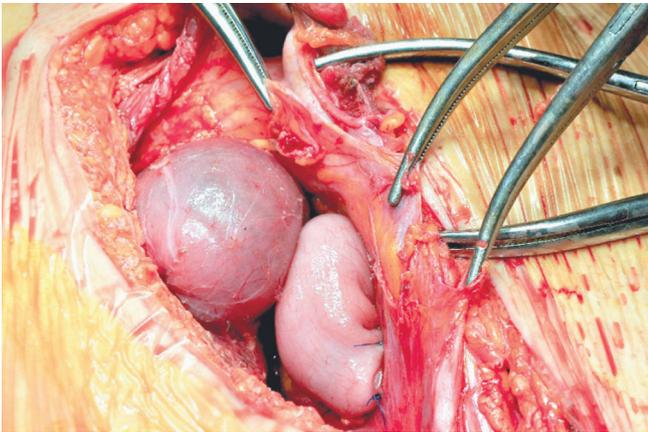


Рис. 5. Вид сформированного анастомоза между петлей тонкой кишки реципиента и ДПК донора

Fig. 5. View of formed anastomosis between recipient's small bowel loop and donor's duodenum

трансплантата варьировали от 14 до 37 мм ($27,0 \pm 8,4$ мм), в поперечном направлении – от 6 до 14 мм ($12,3 \pm 6,8$ мм). Ежесуточный объем серозно-геморрагического экссудата, отделяемого по установленным в ложе трансплантата дренажам, не превышал 220 мл ($170,0 \pm 55,7$ мл).

С четвертых по семнадцатые сутки после операции по данным ультразвукового исследования трансплантата ПЖ его продольные размеры колебались от 80 до 89 мм ($85,0 \pm 2,0$ мм), поперечные – от 34 до 40 см ($36,8 \pm 2,0$ мм). Эхогенность паренхимы при этом была средняя, эхоструктура – неоднородная. Скоростные показатели кровотока в зоне сосудистых анастомозов и в артерии имели следующие характеристики. Венозный анастомоз: $V_{\max} - 95,3 \pm 20,6$ см/с; артериальный анастомоз: $V_{\max} - 132,5 \pm 20,2$, $Ri - 0,72 \pm 0,03$. Артерия ПЖ 1: $V_{\max} - 70,5 \pm 13,4$ см/с, $Ri - 0,69 \pm 0,02$; артерия ПЖ 2: $V_{\max} - 69,8 \pm 12,2$ см/с, $Ri - 0,65 \pm 0,04$. Размеры жидкостных скоплений вдоль ложа трансплантата варьировали от 28 до 49 мм ($37,1 \pm 7,5$ мм), в поперечном направлении – от 12 до 37 мм ($22,9 \pm 11,8$ мм). Следует сказать, что в этот период объем ежесуточно поступающего по дренажам из ложа трансплантата экссудата увеличился почти в полтора раза – $383,6 \pm 47,6$ мл, при этом характер его изменился на гнойный.

С восемнадцатых по двадцать третьи сутки данные ультразвукового исследования трансплантата ПЖ показывали следующие результаты. В этот период эхогенность паренхимы железы вернулась к обычной, эхоструктура стала однородной. Продольные размеры трансплантата колебались от 72 до 80 мм ($80,4 \pm 5,1$ мм), поперечные – от 22 до 40 см ($33,3 \pm 5,9$ мм). Скоростные показатели кровотока в зоне сосудистых анастомозов и в артерии имели

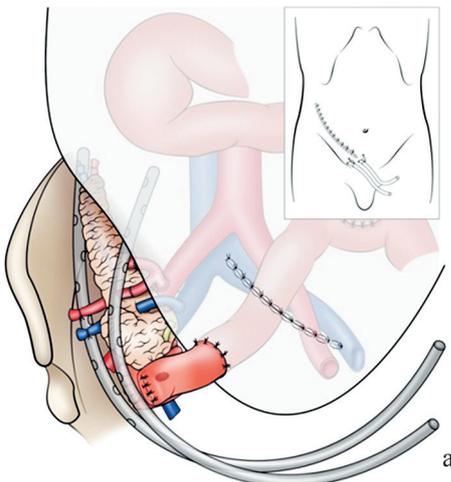


Рис. 6. Общий вид операции: а – схематическое изображение трансплантации поджелудочной железы по оригинальной методике, справа: дренирование зоны вмешательства; б – дренирование зоны оперативного вмешательства

Fig. 6. General view of the operation: a – schematic representation of pancreas transplantation according to the original technique; on the right: drainage of the intervention area; б – drainage of the surgical intervention area

следующие характеристики. Венозный анастомоз: $V_{max} - 118,6 \pm 15,2$ см/с; артериальный анастомоз: $V_{max} - 107,0 \pm 14,7$, $Ri - 0,82 \pm 0,05$. Артерия ПЖ 1: $V_{max} - 60,5 \pm 2,0$ см/с, $Ri - 0,65 \pm 0,09$; артерия ПЖ 2: $V_{max} - 53,6 \pm 8,2$ см/с, $Ri - 0,72 \pm 0,06$. Размеры жидкостных скоплений вдоль ложа трансплантата варьировали от 0 до 9 мм ($3,4 \pm 2,6$ мм), в поперечном направлении – от 0 до 5 мм ($1,8 \pm 0,4$ мм). Отметим, что в этом временном интервале объем ежесуточно поступающего по дренажам экссудата существенно сократился ($20,3 \pm 1,7$ мл), а по дренажу брюшной полости его объем не превышал 50 мл серозного отделяемого. К двадцать четвертым суткам дренажи были полностью удалены.

Перед выпиской пациентки из стационара (24-е сутки после операции) ей были выполнены ультразвуковое сканирование трансплантата и СКТ органов брюшной полости – ангиография.

Протокол ультразвукового триплексного сканирования. Положение трансплантата ПЖ в подвздошной области справа. Размер: 72×22 мм. Эхогенность обычная, эхоструктура однородная. Венозный анастомоз проходим: в области анастомоза $V_{max} - 100$ см/с, дистальнее – 24 см/с. Артериальный анастомоз: с наружной подвздошной артерией $V_{max} - 90/22$ см/с, $RI 0,75$. Артерия трансплантата 1: $V_{max} - 69/14$ см/с, $RI 0,79$, артерия трансплантата 2: $V_{max} - 48/9$ см/с, $RI 0,8$.

Протокол СКТ органов брюшной полости. При СКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием установлено: состояние после трансплантации почки, трансплантации поджелудочной железы. Трансплантат почки визуализируется в левой подвздошной области, размеры $103 \times 53 \times 75$ мм. Паренхима равномерно контрастируется, артерия, кровоснабжающая трансплантат, не сужена. Выделительная функция почки сохранена. В правой подвздошной области визуализируется трансплантат поджелудочной железы, размеры $32 \times 16 \times 52$ мм. Вирсунгов проток диаметром до 3,5 мм. Визуализируется артериальный сосуд, питающий трансплантат, диаметр его в области анастомоза с НПА до 12 мм, диаметр артерии 5,5 мм. По ходу операционного вмешательства в правой подвздошной области отмечается незначительное скопление жидкости толщиной максимально до 2 мм на протяжении около 30 мм.

Печень не увеличена, кранио-каудальный размер 148 мм. Паренхима печени неравномерно накапливает контрастный препарат за счет участков гиперперфузии. Внутривеночные желчные протоки и холедох не расширены. Поджелудочная железа не увеличена, размеры: головка – 21 мм, тело – 12 мм, хвост – 16 мм; вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена в размерах, структура однородна. Надпочечники Y-образной формы, расположены

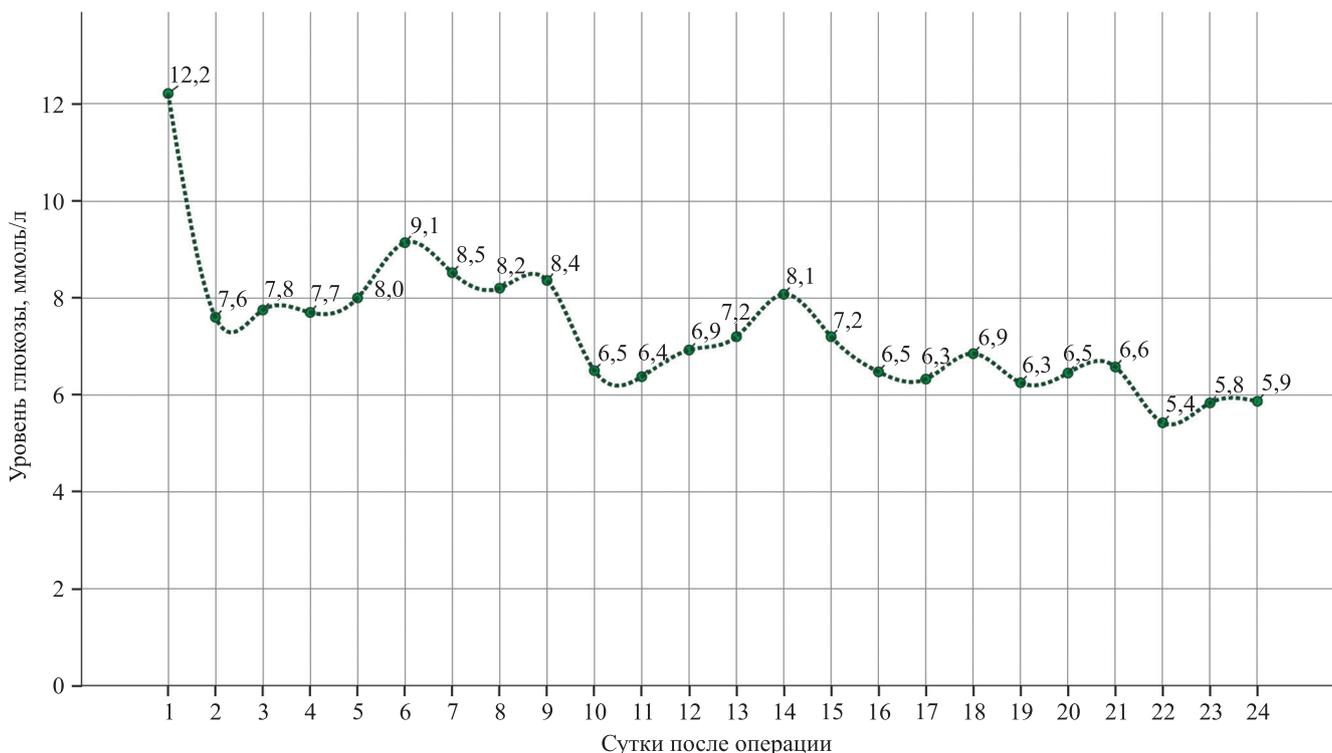


Рис. 7. Динамика гликемии в послеоперационном периоде

Fig. 7. Glycemia in the postoperative period

типично, в размерах не увеличены, структура однородная. Почки уменьшены в размерах, паренхима резко истончена. Выделительная функция почек на

5-й минуте не визуализируется. Петли толстого и частично тонкого кишечника раздуты содержимым и газом. Патологических скоплений жидкости в свободной брюшной полости нет.

Как уже отмечалось, на протяжении раннего послеоперационного периода у пациентки отмечались эпизоды гипергликемии. Средний уровень гликемии за весь период стационарного лечения составил 7,52 ммоль/л (95% ДИ 7,14–7,90). Повышение уровня глюкозы крови регистрировалось с пятых по девятые и с тринадцатых по пятнадцатые сутки (рис. 7), что, безусловно, требовало коррекции терапии и повышения доз инсулина, вводимого нами в таких случаях посредством инфузомата (рис. 8). Средняя доза вводимого инсулина за весь послеоперационный период составила 4,76 ЕД (95% ДИ 3,55–5,98).

10.08.2018 в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара на амбулаторное лечение, с рекомендациями по срокам наблюдения нефролога, контролю иммуносупрессивной терапии.

По истечении 4 лет 1 месяца после операции состояние пациентки удовлетворительное, социально адаптирована, признаков дисфункции трансплантатов нет. Регулярно осуществляется динамический контроль уровня компенсации сахарного диабета (достигнуты целевые лабораторные показатели) (рис. 9).

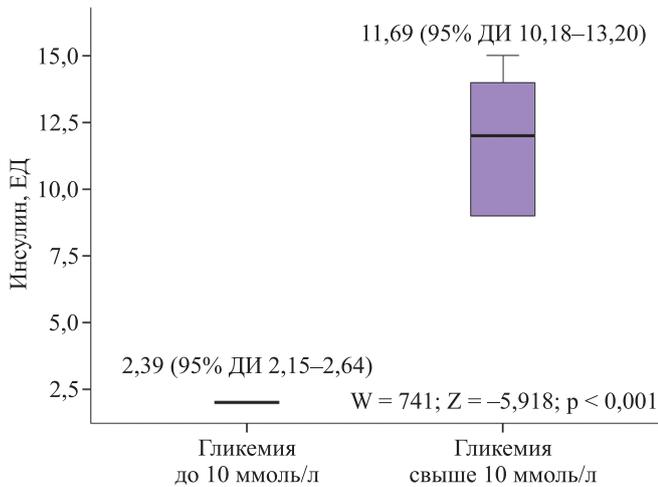


Рис. 8. Среднесуточные дозы вводимого инсулина при минимальных и максимальных подъемах глюкозы крови. 95% ДИ – доверительный интервал для среднего; p – значимость различий между показателями

Fig. 8. Mean daily doses of insulin administered at minimum and maximum blood glucose elevations. 95% ДИ – confidence interval for the mean; p – significance of differences between indicators

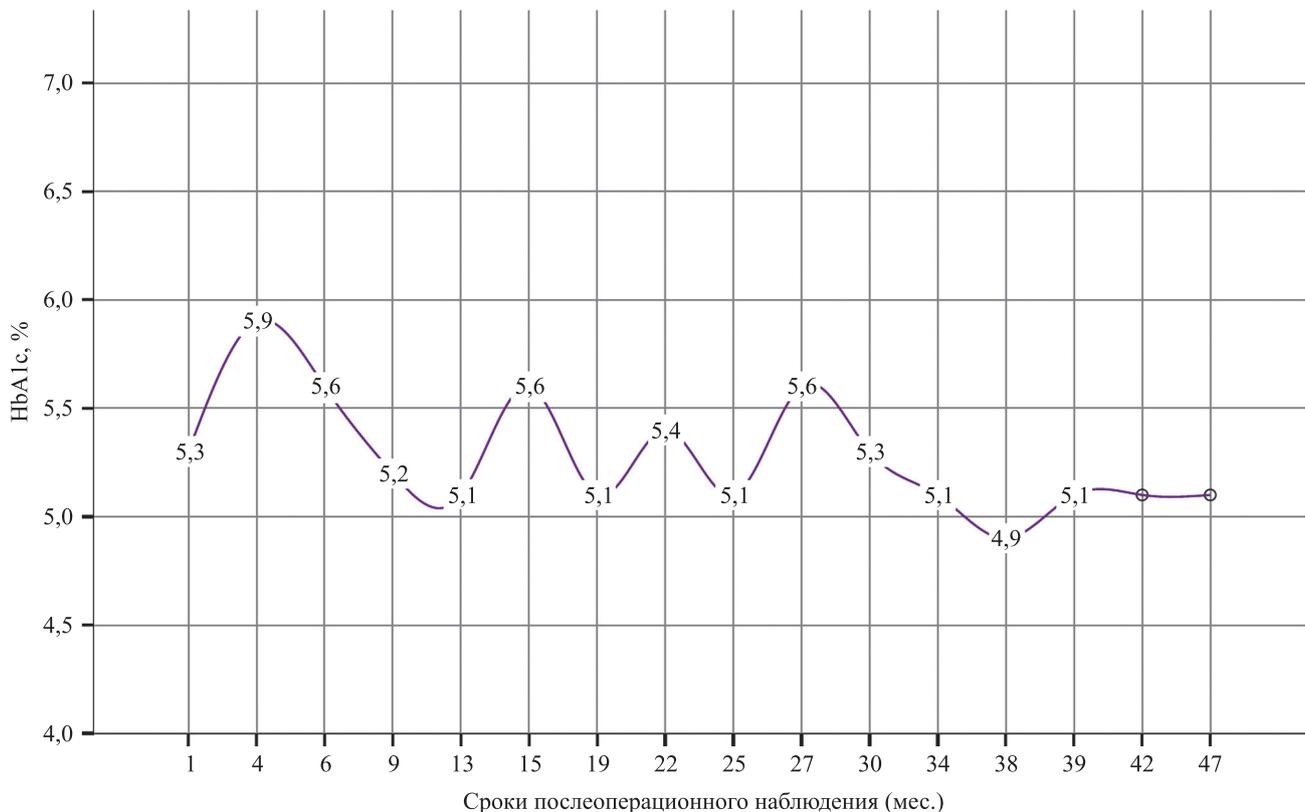


Рис. 9. Динамика гликозилированного гемоглобина в отдаленные сроки после операции

Fig. 9. Glycosylated hemoglobin in the long term after surgery

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно показал, что разработанная нами методика трансплантации ПЖ позволяет решать ряд актуальных проблем – сохранение трансплантата в случае возникновения гнойных осложнений и нераспространение гнойного процесса по брюшной полости. Несмотря на то что на протяжении четырнадцати суток мы отмечали поступление по дренажам из ложа трансплантата ПЖ воспалительного гнойного отделяемого, а это расценивалось нами как острый панкреатит трансплантата, купировать данное осложнение нам удалось консервативными мероприятиями.

Следует отметить, что динамическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости на протяжении всего посттрансплантационного периода показывало их полную интактность по отношению к воспалительным и гнойным процессам, наблюдаемым нами в зоне локализации трансплантата ПЖ. С большой долей вероятности данное состояние могло привести к более тяжелым последствиям, однако заблаговременно принятые меры (с позиции хирургической тактики и техники трансплантации) позволили предотвратить потерю трансплантата, осуществить профилактику распространения гнойного воспаления в брюшную полость и забрюшинное пространство.

Использованный хирургический подход позволил нам купировать гнойное воспаление в зоне расположения трансплантата без повторного оперативного вмешательства, что особо актуально для такой категории пациентов, получить при этом долгосрочный эффект трансплантации.

По оригинальной методике в хирургическом центре успешно выполнено две трансплантации поджелудочной железы с почкой. Течение послеоперационного периода было гладким, выписку пациентов осуществили на 13-е и 17-е сутки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хубутия МШ, Пинчук АВ, Дмитриев ИВ и др. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: ранние послеоперационные осложнения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 24–29. *Khubutiya MSh, Pinchuk AV, Dmitriev IV i dr. Sochetannaya transplantatsiya pochki i podzheludochnoy zhelezy: rannie posleoperatsionnye oslozhneniya. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (2): 24–29.
2. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas – kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2018; 18: 1388–1396.
3. Ferrer-Fàbrega J, Cano-Vargas B, Ventura-Aguilar P et al. Early intestinal complications following pancreas transplantation: lessons learned from over 300 cases – a retrospective single-center study. *Transplant International*. 2021; 34 (1): 139–152.
4. Fleetwood VA, Falls C, Ohman J et al. Post-pancreatic transplant enteric leaks: The role of the salvage operation. *Am J Transplant*. 2022; 22: 2052–2063.
5. Maupoey Ibáñez J, Boscà Robledo A, López-Andujar R. Late complications of pancreas transplant. *World J Transplant*. 2020; 10 (12): 404–414.
6. Berger L, Bialobrzecka M, Schenker P et al. Complications after pancreas transplantation. *Transplantation*. 2018; 102 (S): 753
7. Moya-Herraiz A, Muñoz-Bellvis L, Ferrer-Fàbrega J et al. Estudio cooperativo del Grupo Español de Trasplante de Páncreas (GETP): complicaciones quirúrgicas. *Cir Esp*. 2015; 93: 300–306.
8. Humar A, Kandaswamy R, Granger D et al. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Annals of Surgery*. 2000; 231 (2): 269–275.
9. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Попцов ВН и др. Первый опыт одномоментной трансплантации печени и поджелудочной железы в России. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; 16 (1): 28–32. *Gautier SV, Tsirul'nikova OM, Poptsov VN i dr. Pervyy opyt odnomomentnoy transplantatsii pecheni i podzheludochnoy zhelezy v Rossii. Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011; 16 (1): 28–32.
10. Усова ЕВ, Каабак ММ, Чжао АВ. Трансплантация поджелудочной железы. *Трансплантология*. 2015; 1: 23–40. *Usova EV, Kaabak MM, Chzhao AV. Transplantatsiya podzheludochnoy zhelezy. Transplantologiya*. 2015; 1: 23–40.
11. Дмитриев ИВ. Хирургические аспекты трансплантации поджелудочной железы: отведение экзокринного секрета трансплантата. Часть 1. Хирургия. *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 7: 107–110. *Dmitriev IV. Khirurgicheskie aspekty transplantatsii podzheludochnoy zhelezy: otvedenie ekzokrinnoogo sekreta transplantata. Chast' 1. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 7: 107–110.
12. Ferrer J, Molina V, Rull R et al. Trasplante de páncreas: ventajas de la posición retroperitoneal del injerto. *Cir Esp*. 2017; 95: 513–520.
13. Yang WH, Ou CH. A muscle-sparing modified Gibson incision for hand-assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy and bladder cuff excision – an approach through a window behind the rectus abdominis muscle. *Urology*. 2012; 79 (2): 470–474.

*Статья поступила в редакцию 09.09.2022 г.
The article was submitted to the journal on 09.09.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-31-37

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.С. Дайнеко^{1, 2}, А.В. Осипов¹, О.Н. Резник^{1, 2}, С.А. Платонов¹, М.А. Киселев¹, М.И. Сафоев¹, А.В. Святненко¹, И.В. Ульянкина¹, И.В. Логинов¹, Д.О. Кузьмин¹, В.Е. Савелло¹, В.Н. Кравчук², А.Е. Демко¹, Д.А. Кандыба¹, В.А. Мануковский¹

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Тромбоз артерии трансплантата печени – тяжелое осложнение, которое может привести к потере трансплантата и смерти реципиента. По данным различных авторов, частота возникновения тромбозов колеблется от 2 до 9%. Современные эндоваскулярные рентгенохирургические технологии позволяют малоинвазивно выполнить реваскуляризацию печеночного трансплантата. В то же время серьезным последствием даже успешной реваскуляризации является ишемическая холангиопатия, которая может приводить к формированию ишемических билиарных стриктур и несостоятельности анастомоза. В статье представлен клинический случай длительного комплексного лечения комбинированных осложнений трансплантации печени с использованием малоинвазивных эндоваскулярных и эндоскопических технологий.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация печени, билиарные стриктуры, тромбоз печеночной артерии, эндобилиарное стентирование.

CLINICAL CASE OF STAGED TREATMENT OF COMBINED COMPLICATIONS OF ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

V.S. Daineko^{1, 2}, A.V. Osipov¹, O.N. Reznik^{1, 2}, S.A. Platonov¹, M.A. Kiselev¹, M.I. Safoev¹, A.V. Svyatnenko¹, I.V. Ulyankina¹, I.V. Loginov¹, D.O. Kuzmin¹, V.E. Savello¹, V.N. Kravchuk², A.E. Demko¹, D.A. Kandyba¹, V.A. Manukovsky¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

² North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Hepatic artery thrombosis (HAT) following liver transplantation (LT) is a severe life-threatening complication that can lead to graft loss and mortality after LT. According to different reports, HAT incidence ranges from 2% to 9%. Modern endovascular and radiosurgical techniques allow for minimally invasive liver graft revascularization. Nonetheless, a major consequence of even a successful revascularization is ischemic cholangiopathy, which can lead to ischemic biliary strictures and anastomotic leak. The paper presents a clinical case of long-term complex treatment of combined complications of LT using minimally invasive endovascular and endoscopic techniques.

Keywords: orthotopic liver transplantation, biliary strictures, hepatic artery thrombosis, endobiliary stenting.

ВВЕДЕНИЕ

Ранний тромбоз печеночной артерии после трансплантации печени – тяжелое осложнение, которое

может привести к потере трансплантата и смерти реципиента. Частота этого осложнения, по данным различных авторов, колеблется от 2 до 9% [1]. Техники

Для корреспонденции: Дайнеко Василий Сергеевич. Адрес: 197345, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Тел. (911) 027-48-44. E-mail: vsdaineiko@yandex.ru

Corresponding author: Vasilij Daineko. Address: 3, Budapestskaya str., St. Petersburg, Russian Federation. Phone: (911) 027-48-44. E-mail: vsdaineiko@yandex.ru

ка формирования артериального анастомоза крайне важна, однако немалое значение имеют и такие нехирургические факторы риска развития тромбоза, как нарушения свертываемости на фоне снижения синтетической функции печени, множественные артериальные анастомозы и реконструкции, предшествующие трансплантации эмболизации, и т. д. [2–4].

Наиболее безопасным методом лечения считается эндоваскулярная реканализация печеночной артерии. Современные рентгенохирургические технологии позволяют малоинвазивно выполнить реваскуляризацию печеночного трансплантата, в том числе в случаях множественных попыток формирования артериального анастомоза с рецидивирующим тромбозом [5, 6].

Серьезным последствием даже после успешной реваскуляризации печеночного трансплантата является ишемическая холангиопатия, которая может приводить к формированию ишемических билиарных стриктур и несостоятельности билиарного анастомоза [7]. Современная лечебная тактика коррекции билиарных стриктур предусматривает приоритет эндоскопических методов лечения и включает выполнение ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с последующей установкой пластиковых стентов [8–10].

Нередко в случаях ишемической холангиопатии могут формироваться протяженные сложные стриктуры, плохо поддающиеся эндоскопическому лечению. Длительное наружное дренирование желчевыводящих путей несет в себе опасность тяжелых инфекционных осложнений и может применяться в современных условиях с целью декомпрессии в случаях, когда не удается реканализировать стриктуру эндоскопически [11]. Выходом из таких ситуаций является применение гибридных методик, включающих в себя поэтапное и одновременное применение эндоскопического и чрескожного дренирования.

В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий мультидисциплинарный гибридный подход к лечению осложнений трансплантации печени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Ж. 58 лет. Цирроз печени на фоне хронического неverified гепатита впервые диагностирован в 2015 году. Получала консервативную терапию под наблюдением гепатолога с умеренной положительной динамикой. С февраля 2019 года ухудшение течения заболевания (Чайлд–Пью класс С, MELD 18–24). Больная обследована, включена в лист ожидания трансплантации печени. Уровень антитромбина III на амбулаторном этапе составлял 87%.

25.10.2019 выполнена ортотопическая трансплантация печени по методике piggy-back. Донор – мужчина 26 лет с установленным диагнозом смерти

головного мозга в результате открытой черепно-мозговой травмы. Период первичной холодовой ишемии составил 385 мин, тепловой ишемии – 40 мин, беспеченочный период – 55 мин. Артериальный анастомоз между собственными печеночными артериями трансплантата и реципиента выполнен по типу «конец в конец».

26.10.2019 при контрольном ультразвуковом исследовании (УЗИ), последующей КТ-ангиографии диагностирован тромбоз печеночной артерии, лабораторно выявлена выраженная недостаточность антитромбина III (38%).

26.10.2019 в экстренном порядке пациентке выполнена ангиография, реканализация и стентирование печеночной артерии (стент-графт Aneigraft 4,0 × 27 мм). Введено 2 дозы (1000 МЕ) антитромбина III. Дальнейшее послеоперационное течение без осложнений. Пациентка переведена из отделения реанимации на 4-е сутки, выписана из стационара на 23-и сутки после операции. Функция трансплантата удовлетворительная. В ходе амбулаторного наблюдения получала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус, майфортик, преднизолон), антикоагулянты, антиагреганты. Через 6 месяцев выполнена контрольная ангиография – стент печеночной артерии проходим (рис. 1).

В течение апреля 2021 года пациентка отметила постепенное появление и нарастание иктеричности кожных покровов, периодические боли в правом подреберье и повышение температуры тела до 38,6 °С.

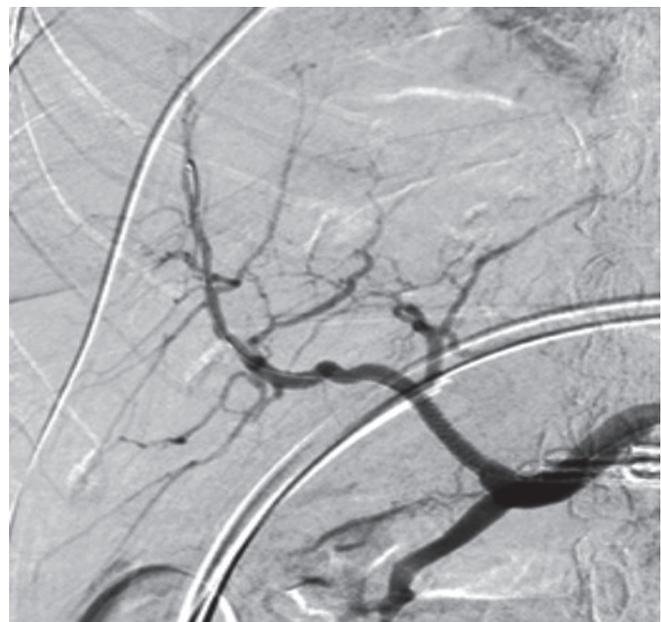


Рис. 1. Результат контрольной ангиографии спустя 6 месяцев после стентирования печеночной артерии трансплантата

Fig. 1. Control angiography result 6 months after hepatic artery graft stenting

27.04.2021 госпитализирована с амбулаторного приема. При поступлении в стационар выявлены признаки выраженной билиарной гипертензии. По данным УЗИ: правый, левый долевые протоки – до 14 мм, сегментарные протоки – до 5–8 мм, холедох – 16–17 мм. Кровоток в трансплантате печени удовлетворительный. Также обращало на себя внимание быстрое нарастание лабораторных признаков механической желтухи (табл. 1). По данным магнитно-резонансной холангиографии – множественные стриктуры в области билиарного анастомоза. Осумкованное жидкостное образование (гематома) в подпеченочном пространстве (3,9 × 3,2 × 2,8 см). Признаков нарушения структуры трансплантата печени и его перфузии выявлено не было (рис. 2).

30.04.2021 предпринята попытка эндоскопической реканализации, однако провести проводник проксимальнее зоны стриктуры не удалось. Параллель-

но выполнена целиакография, при которой выявлен стеноз в области ранее установленного стента до 80% (рис. 2). Учитывая необходимость экстренного разрешения билиарной гипертензии, пациентке под УЗИ-контролем выполнено чрескожное, чреспеченочное наружное дренирование. После дренирования получена убедительная положительная динамика по данным УЗИ (18.05.2021 – внутрпеченочные протоки до 4 мм, холедох – 10 мм) и лабораторных исследований (табл.). По дренажу выход желчи 400–700 мл ежедневно. При контрольной антеградной холангиографии обращает на себя внимание отсутствие поступления контраста дистальнее зоны билиарной стриктуры (рис. 2).

Учитывая имеющиеся клинические данные, после полной стабилизации состояния пациентки, 20.05.2021 выполнено чрескожное чреспеченочное и эндоскопическое стентирование желчевыводящих

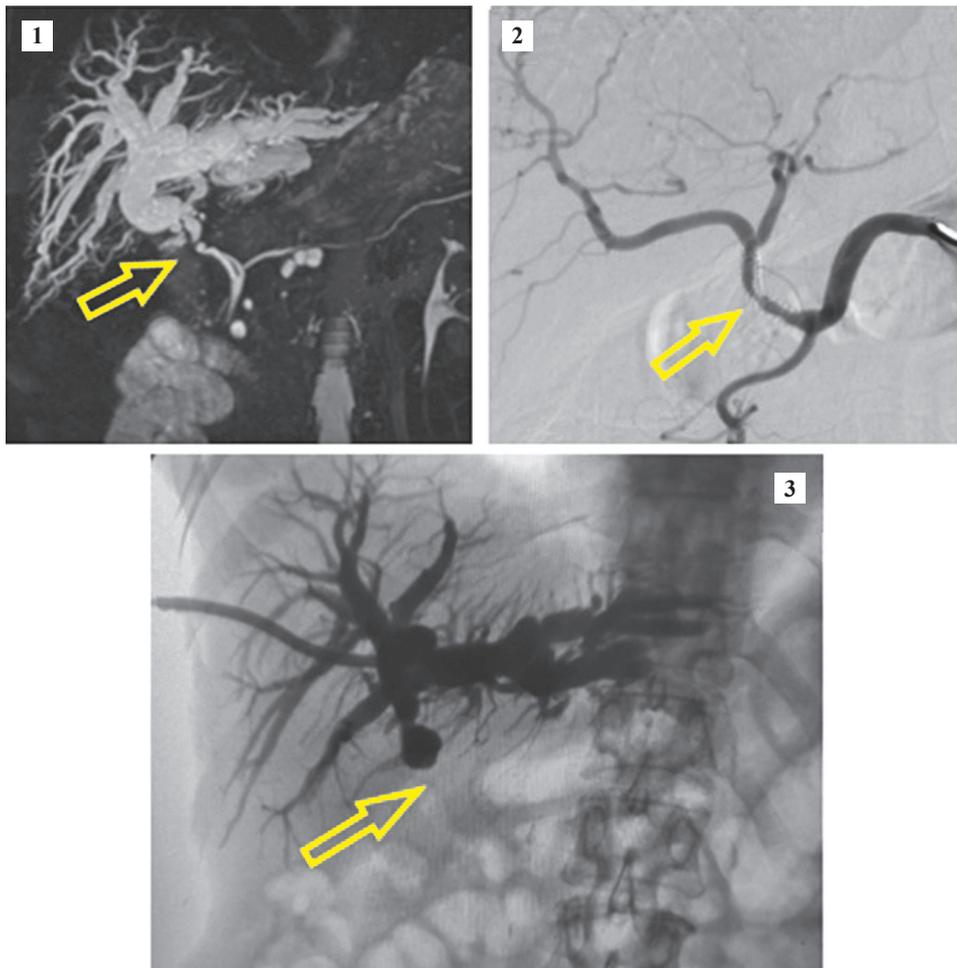


Рис. 2. Результаты обследования, чрескожного, чреспеченочного наружного дренирования: 1 – магнитно-резонансной холангиографии (желтой стрелкой показана зона стриктуры); 2 – целиакографии (желтой стрелкой указана зона рестеноза в области ранее установленного стента); 3 – контрольная антеградная холангиография через наружный билиарный дренаж

Fig. 2. Examination, percutaneous, transhepatic external drainage: 1 – magnetic resonance cholangiography (yellow arrow shows the stricture zone); 2 – celiacography (yellow arrow indicates the restenosis zone in the area of the previously installed stent); 3 – control antegrade cholangiography through external biliary drainage

путей методом «рандеву». В условиях гибридной операционной антеградно с помощью итродюсера и проводника реканализована зона сужения, проводник проведен в двенадцатиперстную кишку, захвачен

щипцами эндоскопа, заменен на стандартный проводник (4 м) и произведено стентирование общего желчного протока пластиковым стентом длиной 10 см, диаметром 8 Fr (рис. 3).

Таблица

Динамика лабораторных показателей
Dynamics of laboratory indicators

Показатель	27.04.2021	29.04.2021	01.05.2021	13.05.2021	24.05.2022	Единицы измерения
Лейкоциты	7,44	7,8	7,67	6,67	7,8	×10 ⁹ /л
Гемоглобин	131	123	94	92	93	г/л
Тромбоциты	201	178	204	212	283	×10 ⁹ /л
Билирубин	62	149	53,4	15	5,3	мкмоль/л
Прямой билирубин	–	141	38,8	–	–	мкмоль/л
АЛТ	493	742	462	52,7	20	Ед/л
АСТ	298	669	219	29,8	18,2	Ед/л
Креатинин	137	122	115	125	99	мкмоль/л
Мочевина	7,9	8,1	5,6	7,4	6,3	ммоль/л
МНО	1,1	1,09	1,1	1,07	1,03	
Такролимус	4,7	–	6,7	7,4	6,1	нг/мл

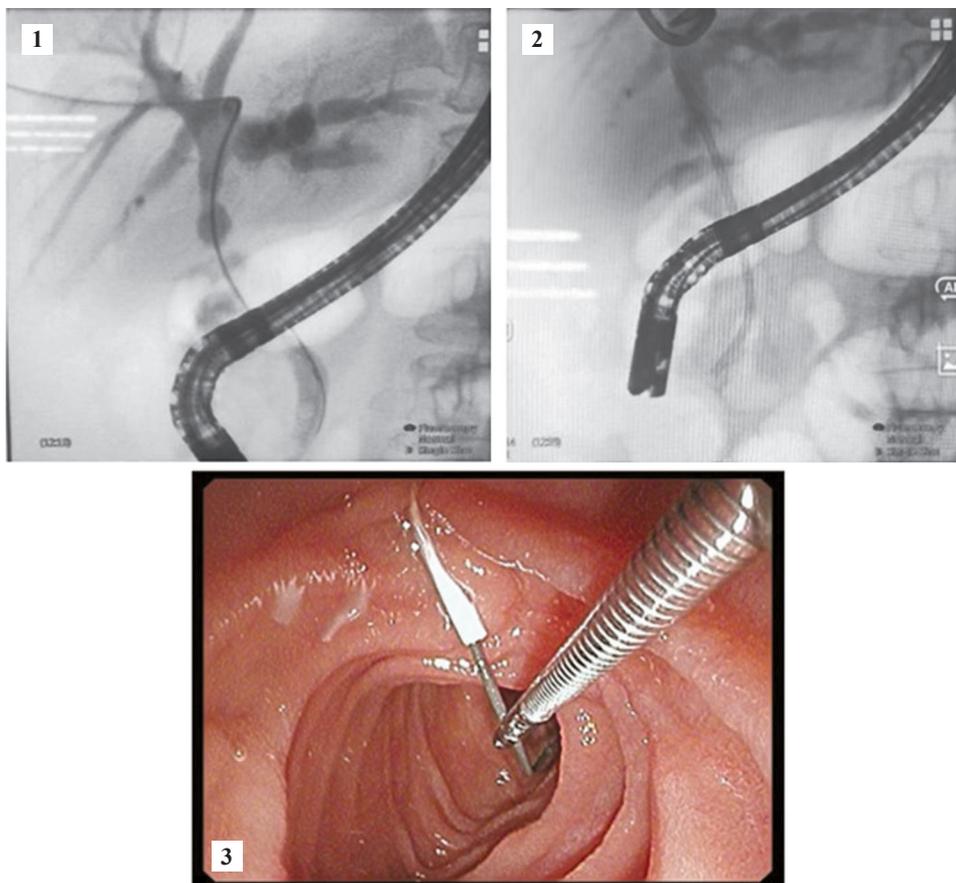


Рис. 3. Чрескожное чреспеченочное и эндоскопическое стентирование желчевыводящих путей методом «рандеву»: 1 – реканализация зоны сужения и установка проводника; 2 – установленный пластиковый билиарный стент; 3 – эндоскопический захват проводника

Fig. 3. Percutaneous transhepatic and endoscopic stenting of the biliary tract using the rendezvous technique: 1 – recanalization of the constriction area and installation of a conductor; 2 – installed plastic biliary stent; 3 – endoscopic gripping of the conductor

Следующим этапом 26.05.2021 выполнена баллонная ангиопластика зоны рестеноза катетером $4,0 \times 20$ мм и стентирование печеночной артерии стентом $4,0 \times 32$ мм с лекарственным покрытием (Promus), постдилатация стента на уровне его проксимальной части баллоном высокого давления $4,5 \times 15$ мм (рис. 4).

В послеоперационном периоде отчетливая положительная динамика. Чрескожный чреспеченочный дренаж закрыт на 6-е сутки и удален через 14 дней после операции. При контрольной МР-холангиографии дефектов наполнения не выявлено, регрессия признаков билиарной гипертензии. Пациентка выписана на амбулаторное лечение на 10-е сутки послеоперационного периода.

Спустя 12 месяцев после оперативного лечения функция трансплантата стабильна, лабораторные результаты представлены в таблице. Выполнена смена билиарного стента через 5 и 10 месяцев, планируется установка нитинолового стента. По данным контрольной ангиографии, признаков нарушения

кровотока по печеночной артерии спустя 12 месяцев после коррекции рестеноза не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний тромбоз печеночной артерии является серьезным осложнением трансплантации печени, которое может привести к потере трансплантата и смерти реципиента. Наиболее значимыми независимыми факторами риска развития тромбозов печеночной артерии являются высокие показатели MELD, возраст пациента, длительность тепловой ишемии и нарушения системы гемостаза [5]. Малоинвазивное эндоваскулярное восстановление артериального кровотока в трансплантате в современных условиях является методом выбора хирургического лечения и позволяет в большинстве случаев добиться хорошего результата [12]. Использование стентов без лекарственного покрытия несет в себе высокий риск рестеноза в долгосрочной перспективе и, по нашему мнению, требует ангиографического контроля раз в 6 месяцев. Основываясь на мировом опыте коронарных интервенций, можно утверждать, что имплан-

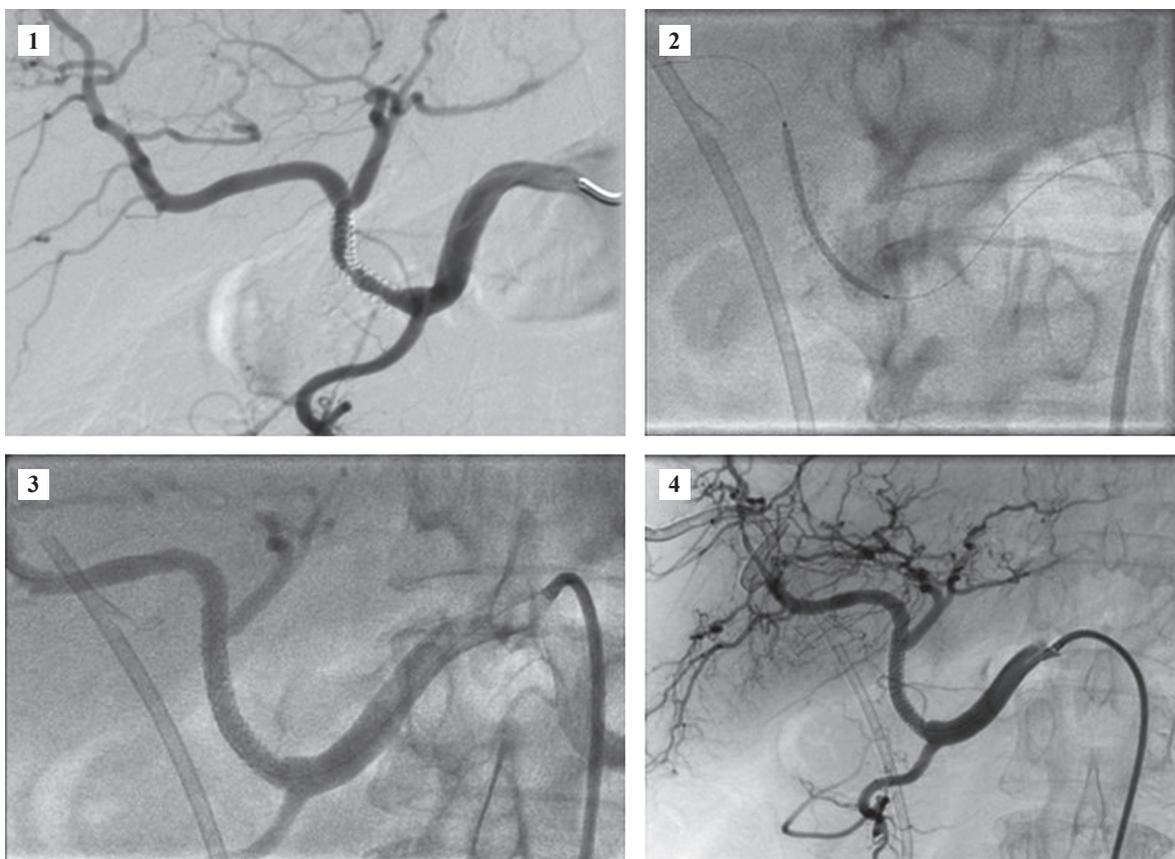


Рис. 4. Целиакография, баллонная ангиопластика и стентирование зоны рестеноза: 1 – рестеноз ранее установленного стента до 80%; 2 – заведен баллон в зону рестеноза; 3, 4 – стентирование зоны рестеноза стентом с лекарственным покрытием $4,0 \times 32$ мм

Fig. 4. Celiacography, balloon angioplasty and stenting of restenosis area: 1 – restenosis of previously installed stent up to 80%; 2 – balloon was inserted into the restenosis zone; 3, 4 – stenting of the restenosis area with a 4.0×32 mm drug-eluting stent

тация стента с лекарственным покрытием значительно снижает риск рестеноза [13].

Ишемическая холангиопатия развивается более чем у половины пациентов, перенесших тромбоз печеночной артерии [7]. Технические приемы эндоскопического лечения билиарных стриктур разнообразны, но протяженные, сложной формы стриктуры ишемического генеза нередко бывают устойчивы к методикам лечебной эндоскопии [14, 15]. В таких случаях возможно применение гибридных методик. Использование пластиковых стентов в качестве первой линии решения острой хирургической проблемы нам представляется оправданным. В то же время необходимость ревизии и замены пластиковых стентов раз в 3–6 месяцев несет в себе дополнительные экономические, технические и организационные сложности. В настоящее время продолжают дискуссии о возможности использования саморасширяющихся покрытых металлических стентов (СПМС) в такой ситуации. Основное преимущество СПМС – значительное уменьшение числа необходимых эндоскопических вмешательств [10]. Следующим этапом в описанном клиническом случае планируется установка СПМС.

ВЫВОД

Лечение осложнений трансплантации печени является сложной задачей, требующей комплексного мультидисциплинарного подхода и доступности в трансплантационном центре ряда высокотехнологичных методик. Эндобилиарные и эндоваскулярные вмешательства предоставляют широкие возможности в устранении последствий нарушения артериального кровотока в трансплантате печени и в долгосрочной перспективе позволяют увеличить продолжительность жизни трансплантата. Данное клиническое наблюдение демонстрирует преимущества и целесообразность этапной малоинвазивной коррекции ранних и поздних комбинированных осложнений ортотопической трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Li T, Sun XD, Yu Y, Lv GY. Intra-arterial thrombolysis for early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J Clin Cases*. 2021 Mar 6; 9 (7): 1592–1599. doi: 10.12998/wjcc.v9.i7.1592.
2. Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014 Jun; 20 (6): 713–723. doi: 10.1002/lt.23874.
3. Pomposelli JJ. Hepatic artery thrombosis after liver transplant: not a surgical problem? *Transplantation*. 2016 Nov; 100 (11): 2251. doi: 10.1097/TP.0000000000001451.
4. 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. doi: 10.1111/tri.13046. Epub 2017 Sep 12.
5. Pinto LEV, Coelho GR, Coutinho MMS, Torres OJM, Leal PC, Vieira CB, Garcia JHP. Risk factors associated with hepatic artery thrombosis: analysis of 1050 liver transplants. *Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. 2021 Jan 25; 33 (4): e1556. doi: 10.1590/0102-672020200004e1556.
6. Park J, Kim SH, Park SJ. Hepatic artery thrombosis following living donor liver transplantation: A 14-year experience at a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020 Aug; 27 (8): 548–554. doi: 10.1002/jhbp.771. Epub 2020 Jul 2.
7. Fujiki M, Hashimoto K, Palaios E, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surgery*. 2017 Nov; 162 (5): 1101–1111. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.012. Epub 2017 Aug 30.
8. Гранов ДА, Боровик ВВ, Поликарпов АА, Жеребцов ФК, Польшалов ВН, Герасимова ОА. Успешная коррекция билиарной стриктуры после ортотопической трансплантации печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2012; 171 (2): 96–97. Granov DA, Borovik VV, Polikarpov AA, Zherebtsov FK, Polysalov VN, Gerasimova OA. Uspeshnaya korrekciya biliarnoj striktury posle ortotopicheskoj transplantacii pecheni. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. 2012; 171 (2): 96–97. [In Russ].
9. Попов МВ, Восканян СЭ, Дунаев АП, Баишков АН, Мальцева АП. Анастомотические билиарные стриктуры после трансплантации печени (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15 (2): 296–301. Popov MV, Voskanyan SE, Dunaev AP, Bashkov AN, Maltseva AP. Biliary anastomotic strictures after liver transplantation (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019; 15 (2): 296–301. [In Russ, English abstract].
10. Visconti TAC, Bernardo WM, Moura DTH, Moura ETH, Gonçalves CVT, Farias GF et al. Metallic vs plastic stents to treat biliary stricture after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis based on randomized trials. *Endosc Int Open*. 2018 Aug; 6 (8): E914–E923. doi: 10.1055/a-0626-7048.
11. Куренков АВ, Новрузбеков МС, Магомедов КМ, Шварц СВ, Тетерин ЮС, Миронов АВ, Олисов ОД. Эндоскопическая диагностика и лечение билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2018; 10 (1): 7–14. Kurenkov AV, Novruzbekov MS, Magomedov KM, Shvarts SV, Teterin YuS, Mironov AV, Olisov OD. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya. The*

- Russian Journal of Transplantation*. 2018; 10 (1): 7–14. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-1-7-14>. [In Russ, English abstract].
12. Zhang H, Qian S, Liu R, Yuan W, Wang JH. Interventional treatment for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Aug; 28 (8): 1116–1122. doi: 10.1016/j.jvir.2017.04.026. Epub 2017 Jun 11.
 13. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Bajaj A, Kovacs D, Ahmed A, Khosla S. Drug-eluting stents versus bare metal stents in ST elevation myocardial infarction at a follow-up of three years or longer: A meta-analysis of randomized trials. *Exp Clin Cardiol*. 2012 Winter; 17 (4): 169–174.
 14. Jarlot-Gas C, Muscari F, Mokrane FZ, Del Bello A, Culetto A, Buscail E et al. Management of anastomotic biliary stricture after liver transplantation and impact on survival. *HPB (Oxford)*. 2021 Aug; 23 (8): 1259–1268. doi: 10.1016/j.hpb.2020.12.008. Epub 2020 Dec 26.
 15. Yoon YC, Etesami K, Kaur N, Emamaullee J, Kim J, Zielsdorf S et al. Biliary Internal Stents and Biliary Complications in Adult Liver Transplantation. *Transplant Proc*. Jan-Feb 2021; 53 (1): 171–176. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.06.019. Epub 2020 Jul 17.

Статья поступила в редакцию 20.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 20.06.2022

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	 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px 5px;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px 5px;">КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																					
ПН380																										
(индекс издания)																										
КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																										
	на 2023 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8.33%;">1</th> <th style="width: 8.33%;">2</th> <th style="width: 8.33%;">3</th> <th style="width: 8.33%;">4</th> <th style="width: 8.33%;">5</th> <th style="width: 8.33%;">6</th> <th style="width: 8.33%;">7</th> <th style="width: 8.33%;">8</th> <th style="width: 8.33%;">9</th> <th style="width: 8.33%;">10</th> <th style="width: 8.33%;">11</th> <th style="width: 8.33%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

Ф. СП-1	 ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">ПН380</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px 5px;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	ПН380	(индекс издания)																						
ПН380																										
(индекс издания)																										
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА																									
	на журнал																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 33%;">ПВ</th> <th style="width: 33%;">место</th> <th style="width: 33%;">ли-тер</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ПВ	место	ли-тер																					
ПВ	место	ли-тер																								
	Стоимость подписки _____ руб. _____ коп. пере-адресовки _____ руб. _____ коп.																									
	на 2023 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 8.33%;">1</th> <th style="width: 8.33%;">2</th> <th style="width: 8.33%;">3</th> <th style="width: 8.33%;">4</th> <th style="width: 8.33%;">5</th> <th style="width: 8.33%;">6</th> <th style="width: 8.33%;">7</th> <th style="width: 8.33%;">8</th> <th style="width: 8.33%;">9</th> <th style="width: 8.33%;">10</th> <th style="width: 8.33%;">11</th> <th style="width: 8.33%;">12</th> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-38-42

РОДСТВЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ – ПЕРВЫЙ ОПЫТ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ

С.В. Попов¹, И.Н. Орлов¹, Д.А. Сайдулаев², С.В. Садовников², Р.Г. Гусейнов^{1, 3}, Ю.В. Кисиль¹, В.В. Перепелица¹, Е.В. Ломоносова¹, С.Ю. Яшева¹, Н.С. Буненков^{1, 4, 5}

¹ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Трансплантация почки является наиболее эффективным видом медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью. Однако по ряду причин (постоянное увеличение частоты встречаемости заболеваний, способствующих формированию и развитию хронической болезни почек, а также сохраняющийся дефицит донорских органов) 78–95% пациентов, нуждающихся в пересадке почки, не получают необходимого лечения, а очередь в листах ожидания растягивается на несколько лет. В статье в виде клинического случая представлены первые результаты родственной трансплантации почки при хроническом гломерулонефрите, проведенной в СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Ключевые слова: родственная трансплантация почки, гломерулонефрит.

LIVING-RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION: FIRST EXPERIENCE AT ST. LUKE'S CLINICAL HOSPITAL

S.V. Popov¹, I.N. Orlov¹, D.A. Sajdulaev², S.V. Sadovnikov², R.G. Gusejnov^{1, 3}, Yu.V. Kisil¹, V.V. Perepelitsa¹, E.V. Lomonosova¹, S.Yu. Yasheva¹, N.S. Bunenkov^{1, 4, 5}

¹ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

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

³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Kidney transplantation (KT) is regarded as the most effective therapeutic approach for people with end-stage renal disease. However, for a number of reasons – constant increase in the incidence of diseases contributing to formation and development of chronic kidney disease, as well as continuing shortage of donor organs – 78–95% of patients in need of a kidney transplant do not receive the necessary treatment, and the waiting list stretches for several years. This paper presents the first outcomes of KT for chronic glomerulonephritis performed at St. Luke's Clinical Hospital in St. Petersburg, in collaboration with the staff of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Keywords: living-related kidney transplant, chronic glomerulonephritis.

Для корреспонденции: Гусейнов Руслан Гусейнович. Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46. Тел. (812) 576-11-08. E-mail: rusfa@yandex.ru

Corresponding author: Ruslan Gusejnov. Address: 46, Chugunnaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. Phone: (812) 576-11-08. E-mail: rusfa@yandex.ru

На сегодняшний день трансплантация почки (ТП) является наиболее эффективной технологией заместительной терапии (ЗТ) терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) [1, 2]. В отличие от других методов ЗТ (гемо- и перитонеальный диализ, гемодиализация), обеспечивающих только удаление низкомолекулярных токсинов и метаболитов, а также избытка воды, трансплантированная почка протезирует все функции пораженного органа – мочеобразующую и мочевыделительную, детоксикационную, метаболическую, биосинтеза гормонов и нейромедиаторов, других биологически активных веществ и т. д.

За прошедший 2021 г. в нашей стране было выполнено 1384 трансплантации почки, численность посмертных доноров составила 1183 человека, живых (родственных) – 201. При этом в лист ожидания 2021 г. было включено 6313 потенциальных реципиентов. Следовательно, за 2021 г. пересадка почки состоялась только для 21,9% пациентов из листа ожидания 2021 г., нуждавшихся в ТП [3, 4].

Согласно данным регистра Российского трансплантологического общества, с 2006 г. по 2021 г. абсолютное количество ежегодных ТП увеличилось в 2,5 раза [3, 4]. За тот же период наблюдения и примерно в той же степени возросла и абсолютная численность лиц, включенных в лист ожидания, при практически неизменных средних сроках ожидания ТП. В результате за последние 15 лет ежегодная потребность в ТП остается неудовлетворенной примерно у 78–95% пациентов с тХПН [4]. К причинам несоответствия между востребованностью и возможностями трансплантологической помощи относят, во-первых, постоянный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и другими формами патологии, способствующими формированию и развитию ХБП; во-вторых – постоянно сохраняющийся дефицит донорских почек [1, 3, 4].

В 2019 г. в нашей стране была утверждена и принята к исполнению ведомственная целевая программа «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», направленная на повышение доступности медицинской помощи методом трансплантации (пересадки) органов человека. Реализация программы началась 29 декабря 2021 г. в г. Санкт-Петербурге на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница Святителя Луки», а в мае 2022 г. была успешно проведена первая аллотрансплантация почки от родственного донора.

В статье представлены первые результаты родственной трансплантации почки при хроническом гломерулонефрите, проведенной в СПб ГБУЗ «Кли-

ническая больница Святителя Луки» совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мужчина в возрасте 34 лет при поступлении на обследование и лечение предъявлял жалобы на периодическое повышение артериального давления (АД) до 140–150/80–90 мм рт. ст. (на фоне постоянного приема нифедипина (10 мг утром) и биспролола (25 мг вечером) регистрировался обычный уровень АД – 120–130/80 мм рт. ст.), тенденцию к снижению массы тела в последние 2–3 года от 54 до 49 кг. При сборе анамнеза заболевания мужчина полностью отрицал нефрологические болезни у родственников, в отношении себя отметил, что в детстве проходил цистоскопию, назначенную по поводу хронического пиелонефрита или цистита, в возрасте 27 лет перенес ангину, осложнившуюся, со слов больного, острым гломерулонефритом (помнит, что имела место боль в поясничной области, лечился у терапевта, был проконсультирован нефрологом, обсуждался вопрос о биопсии почки, которая не была выполнена, т. к. пациент самовольно прекратил посещения медицинских специалистов). Спустя 5 лет после этого неожиданно появился кожный зуд, по этому поводу обследовался у терапевта, гастроэнтеролога, дерматолога. Был установлен диагноз «атопический дерматит», назначено лечение с положительным эффектом, помнит, что говорили о «повышенном уровне креатинина» (далее пациент нашел старые анализы, креатинин от 2019 г. равнялся 193 мкмоль/л). Полтора года назад появились эпизоды симптоматической артериальной гипертензии и связанные с этим головные боли, был обследован нефрологом, который установил диагноз «хронический гломерулонефрит и ХБП С4–5» и назначил медикаментозную терапию (нифедипин – 10 мг утром, биспролол – 2,5 мг вечером, полисорб – 1 ст. ложка в день, милурит – 100 мг (1 таблетка, в связи с выявленной гиперурикемией) через день, аквадетрим – 2 капли в день). Другие детали анамнеза: в возрасте 8 лет перенес хирургическое вмешательство по поводу одностороннего крипторхизма, в возрасте 32 лет случайно при обследовании был выявлен хронический гепатит В с минимально выраженной биохимической и гистологической активностью. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы смуглые, сухие, слабовыраженная гиперпигментация в области сосков, воронкообразная деформация грудной клетки, выраженный грудной кифоз. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений – 15 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС и АД равняются 68 уд/мин и 140/95 мм рт. ст. соответственно. Язык влажный, чистый, живот

мягкий, безболезненный при пальпации, край печени не пальпируется. Физиологические отправления не нарушены.

Предоперационное обследование включало в себя оценку состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, эхокардиография и эхокардиография с доплеровским анализом, дуплексное сканирование: а) сосудов головы и шеи, б) артерий и вен нижних конечностей, консультации врача-кардиолога и врача сердечно-сосудистого хирурга), дыхательной системы (рентгенография легких, спирографическое исследование, спирография с пробой с бронхолитиком), пищеводно-желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия), мочеобразующей и мочевыводящей системы (МСКТ почек и мочевыводящих путей, консультация врача-нефролога), желез внутренней секреции (определение в сыворотке крови уровней глюкозы, ионизированного и общего кальция, фосфора, паратиреоидного и тиреотропного гормонов, осмотр эндокринолога), нервной системы (осмотры врача-невролога и врача-психиатра), ЛОР-органов и органов зрения, а также комплексное УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек, лабораторные исследования крови и мочи (клеточный и биохимический составы, свертывающая и противосвертывающая активность крови, определение антигена (HBsAg) к вирусу гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, бактериологический анализ мочи на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы), идентификация антител реципиента к главному комплексу гистосовместимости донора.

Результаты предоперационного обследования свидетельствовали о наличии у пациента гипохромной анемии за счет уменьшения в циркулирующей крови численности эритроцитов до $3,77 \times 10^{12}/л$ и концентрации гемоглобина до 106 г/л, микрогематурии и протеинурии (0,5 г/л) в моче, гиперазотемии за счет повышения в сыворотке крови уровней содержания мочевой кислоты, мочевины и креатинина до 425,6 мкмоль/л, 36,2 ммоль/л и 493,6 мкмоль/л соответственно, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 10,76 мл/мин/1,73 м², роста сывороточной активности α -амилазы до 128,0 ЕД/л, УЗИ-признаков кист паренхимы и нефросклероза правой и левой почек, МСКТ-признаков диффузного истончения паренхимы обеих почек, кроме этого: 1) электрокардиографически – синусовой брадикардии и местных нарушений внутрижелудочковой проводимости; 2) адгезивного левостороннего среднего отита вне обострения; 3) гипергликемии до 5,85 ммоль/л; 4) миопии слабой степени, гипертонического ангиосклероза сетчатки.

На основании данных, полученных в процессе проведения диагностических мероприятий, консилиу-

мом специалистов поставлен следующий диагноз: основной – хронический гломерулонефрит; осложнения основного диагноза – ХБП С5 (СКФ – 10,76 мл/мин/1,73 м²), гиперфосфатемия, гиперурикемия, хронический нефритический синдром вне обострения, вторичная артериальная гипертензия I ст., анемия легкой степени тяжести; сопутствующий диагноз – миопия слабой степени тяжести, гипертонический ангиосклероз сетчатки, хронический вирусный гепатит В без активности, додиализный пациент. Принято решение о необходимости проведения заместительной почечной терапии.

При выборе метода ЗТ были приняты во внимание желание кровного родственника (матери) пациента стать донором почки для больного и результаты обследования данного потенциального родственного донора, согласно которым, во-первых, отсутствовали противопоказания для донорской нефрэктомии, во-вторых, имели место МСКТ-признаки утروения правой почечной артерии с отхождением в паренхиму верхнего сегмента проксимального добавочного сосуда в ворота почки – основного и дистального добавочных сосудов с поздним проксимальным типом деления.

Лапароскопическая монопортная (LESS, Laparoscopic Single-Site Surgery – лапароскопическая хирургия из одного доступа) нефрэктомия донору слева проводилась в положении на правом боку в условиях эндотрахеального общего обезболивания (рис. 1).

Доступ для лапароскопического порта выполняли на 2 см выше пупка. После инсуффляции CO₂ был установлен монопорт Nelis (Kung-gi, Корея). Далее осуществляли мобилизацию нисходящего отдела толстой кишки, затем, используя инструмент ThunderBeat (Olympus, Япония), выделяли почку со всех сторон из жировой клетчатки. Селективно обработана почечная артерия и вена ниже уровня аорты. На почечную артерию накладывали 2 клипсы Нет-о-Лок (Teleflex, Мексика), затем с использованием ножниц отсекали сосуд. Максимально низко к соустью нижней полой вены и почечной вены аналогичным образом пересекали почечную вену. Мочеточник выделяли до нижней трети, пересекали его с наложением клипсы Нет-о-Лок. После десуффляции и выполнения разреза (8 см) в продолжении троакарного доступа послойно вскрывали брюшную полость, одним блоком удаляли почку и часть верхней трети мочеточника. Вмешательство заканчивали контролем гемостаза (сухо), послойным ушиванием и обработкой йодом раны, наложением асептической повязки. Почка помещалась в холодовую консервацию раствором «Кустодиол» (объем раствора равнялся 1 литру, Др. Франц Кйолер Хемп ГмбХ, Германия), продолжительность статической холодной консервации составила 35 минут (рис. 2).



Рис. 1. Лапароскопическая монопортовая нефрэктомия донору слева.

Fig. 1. Single-port left laparoscopic nephrectomy in the donor

Операцию аллотрансплантации реципиенту донорской (родственной) почки справа (левой почки) и стентирования левого мочеточника, выполненную под эндотрахеальным наркозом с миорелаксантами, начинали с дренирования мочевого пузыря (МП) уретральным катетером Фолея № 16, далее МП заполняли 0,9% раствором хлорида натрия в объеме 100 мл. После обработки операционного поля косым типичным разрезом в правой подвздошной области послойно осуществляли доступ в брюшинное пространство, выделяли, перевязывали и пересекали нижние эпигастральные сосуды, отводили в сторону семенной канатик. Затем были выделены и мобилизованы наружная подвздошная артерия (НПА) и наружная подвздошная вена (НПВ). Почечный трансплантат, имевший одну артерию до 4 см длиной, одну вену и один мочеточник, помещали в рану, накладывали зажимы на НПВ и выполняли венотомию до 2,5 см. Накладывали сосудистые анастомозы: 1) между веной трансплантата и наружной подвздошной веной по типу «конец в бок» непрерывным швом нитью Prolene 5/0 (Johnson & Johnson, США); 2) между артерией трансплантата и наружной подвздошной артерией по типу

«конец в бок» непрерывным швом нитью Prolene 6/0. При пуске кровотока (через 180 минут от начала вмешательства) почка окрасилась в розовый цвет, приобрела удовлетворительный тургор, было отмечено поступление мочи редкими каплями, наложен неоуретероцистоанастомоз по Lich-Gregoir с применением нити PDS 5/0 (Johnson & Johnson, США), со стентированием мочеточника внутренним мочеточниковым стентом 12 см, 7 Fr. Операцию завершали контролем гемостаза (сухо), промыванием раны 1% раствором повидон-йода, установлением закрытого дренажа в брюшинное пространство через контрапертуру в верхнем углу раны, послойным ушиванием раны, наложением асептической повязки. Отдельно отмечаем следующее: трансплантат был пересажен в правую подвздошную область ретроперитонеально. С момента выполнения разреза в правой подвздошной области с целью предупреждения острого отторжения трансплантата внутривенно струйно вводили базиликсимаб (20 мг) и преднизолон (500 мг) с последующим применением стандартной трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии, включающей такролимус, микофенолата мофетил и метилпреднизолон. Функционирование трансплантата сопровождалось нормализацией показателей азотистого обмена на вторые сутки послеоперационного периода (снижение уровней в сыворотке крови мочевины от 36 до 5,6 ммоль/л и креатинина от 493,6 до 104,5 мкмоль/л); а также изменением суточного диуреза от 6000 мл по уретральному катетеру в течение 48 часов после вмешательства до 1540 мл на третий послеоперационный день. Послеоперационная иммуносупрессивная терапия обеспечивалась на нулевые и четвертые сут-



Рис. 2. Подготовка трансплантата: эксплантированный трансплантат помещают в ледяную крошку после перфузии кустодиолом

Fig. 2. Graft preparation: explanted graft is placed in ice chips after custodiol perfusion

ки введением базиликсимаба (20 мг), такролимуса (2 мг – 2 раза в сутки с последующей коррекцией в зависимости от показателей концентрации такролимуса в крови), микофенолата мофетила (1000 мг – 2 раза в день), метилпреднизалона (16 мг – утром). Пациент был выписан на двенадцатые сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

У донора после вмешательства хирургические осложнения отсутствовали, полное восстановление функций правой почки произошло на первые сутки послеоперационного периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует успешное решение проблем, связанных с расширением высокотехнологичной помощи населению Санкт-Петербурга.

Внедрение нового вида высокотехнологичной помощи пациентам на базе СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» позволит увеличить объем трансплантологической помощи населению Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Brat A, Venema LH, Bens BWJ, Stieglis R, van der Heijden JJ, Fondevila C et al. Potential of Donation After Un-

expected Circulatory Death Programs Defined by Their Demographic Characteristics. *Transplant Direct.* 2022; 8 (1): e1263. doi: 10.1097/TXD.0000000000001263.

2. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; (376): e068769. doi: 10.1136/bmj-2021-068769.
3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 8–31. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
4. Минасян СМ, Мамедов АЭ, Полещенко ЯИ, Скворцов АЕ, Резник ОН, Кутенков АА. Методика гемоперфузии изолированной почки крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017; 16 (4): 56–59. Minasian SM, Mamedov AE, Poleschenko JI, Scvortchov AE, Reznik ON, Kutenkov AA. A new protocol for isolated rat kidney blood perfusion. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2017; 16 (4): 56–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-56-59>.

*Статья поступила в редакцию 18.10.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.10.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-43-46

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ С ОПУХОЛЮ И ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ РЕКОНСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И РЕИМПЛАНТАЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина., Т.К. Исаев, П.Е. Медведев, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

В данной статье представлен клинический случай выполнения лапароскопической резекции крупной (10 см) интрасинусовой опухоли почечного трансплантата и последующей реконструкции внутрипочечных мочевых путей с реимплантацией мочеточника, с приемлемым онкологическим результатом, без потери почечной функции. Вне зависимости от объема и распространенности опухолевого процесса использование малоинвазивных, органосохраняющих методик лечения занимает лидирующие позиции в лечении рака трансплантированной почки. Интратанальная реконструкция мочевых путей позволяет сохранить почку даже при значительных размерах опухоли и неоперабельном типе образования.

Ключевые слова: рак трансплантированной почки, трансплантат, резекция почки.

LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY IN ALLOGRAFT KIDNEY FOLLOWED BY INTRARENAL URINARY TRACT RECONSTRUCTION AND URETERAL REIMPLANTATION (CLINICAL REPORT)

R.N. Trushkin, L.U. Artyukhina, T.K. Isaev, P.E. Medvedev, O.S. Shevcov, T.M. Klementeva
City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

This paper presents a clinical case of laparoscopic nephrectomy for a large (10 cm) renal sinus mass in an allograft kidney, followed by intrarenal urinary tract reconstruction with ureteral reimplantation. The surgery had an acceptable oncological outcome, without loss of kidney function. Regardless of the volume and extent of the tumor process, the use of minimally invasive, nephron-sparing treatment techniques takes a leading position in the treatment of renal cancer in kidney recipients. Intrarenal urinary tract reconstruction allows a kidney to be saved even if the tumor is significantly large and/or inoperable.

Keywords: kidney graft masses, transplant, partial nephrectomy.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день объективных статистических данных по выявляемости рака трансплантированной почки (РТП) в отечественной и мировой литературе не отражено, ввиду редкой встречаемости данного заболевания. Однако при детальном разборе одного из крупнейших метаанализов J.J. Griffith et al., посвященных РТП, отражена заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у трансплантати-

рованных больных, которая составляет от 0,19 до 0,5%, но по сравнению с нетрансплантированной популяцией (0,017%) уже составляет 10-кратное увеличение [1–3].

На данный момент спектр применяемых методов лечения образований трансплантированной почки схож с подходами в лечении рака почечной паренхимы. Частота локальных рецидивов после оперативных методов лечения трансплантированной почки такая же, как и в популяции пациентов без

Для корреспонденции: Исаев Теймур Карибович. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3.
Тел. (906) 033-26-36. E-mail: dr.isaev@mail.ru

Corresponding author: Teymur Isaev. Address: 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (906) 033-26-36. E-mail: dr.isaev@mail.ru

трансплантации. Морфологическая структура рака паренхимы почечного трансплантата достаточно разнообразна и включает светлоклеточный ПКР (45,7%), папиллярный ПКР (42,1%), хромофобный ПКР (3%) и другие формы рака почки (9,1%) [1–3].

Лечение рака почечной паренхимы трансплантированной почки включает резекцию трансплантированной почки (67,5%), радикальную нефрэктомиию (19,4%), чрескожную радиочастотную абляцию (10,4%) и чрескожную криоабляцию (2,4%). Ввиду редкости данного заболевания в литературе описаны в основном резекции почечного трансплантата, выполненные открытым доступом, лишь в 2020 году описана лапароскопическая трансперитонеальная резекция почечного трансплантата [4] по поводу образования трансплантированной почки 28×24 мм. Также в литературе описаны единичные случаи роботической трансперитонеальной резекции трансплантированной почки с образованием, но единого стандарта в технике оперативного пособия и типе ишемии трансплантата отчетливо не прослеживается [5, 6].

Таким образом, в настоящее время нет четких клинических рекомендаций относительно лечения рака трансплантированной почки. Описанные клинические случаи разрозненные.

Стоит отметить функциональный и онкологический результаты проведенных органосохраняющих операций. Из 80,3% пациентов, перенесших органосохраняющие вмешательства, 7,6% вернулись на диализ и у 6,1% развился рецидив опухоли в течение 2,85 года. У 3,6% развился локальный рецидив в течение среднего периода наблюдения 3,12 года [1–3].

В данной статье представлен клинический случай интрасинусовой опухоли почечного трансплантата, по поводу которой выполнена лапароскопическая резекция почечного трансплантата и последующая реконструкция внутрпочечных мочевых путей.

У пациентки (33 года) при УЗИ выявлена опухоль трансплантированной почки, подтвержденная МРТ (рис. 1), размеры образования составили $10,3 \times 8,3$ см, без отчетливых инструментальных данных, свидетельствующих о наличии отдаленной очаговой патологии.

Из анамнеза известно, что трансплантация органа выполнялась за 4 года до выявления опухоли. После пересадки пациентка проводила иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина, микофенолатами и кортикостероидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена лапароскопическая резекция почки с внутрпочечной реконструкцией мочевыводящих путей и реимплантацией мочеточника.

Первым этапом выполнена мобилизация почечного трансплантата, вторым выделена правая наружная подвздошная артерия (рис. 2, а), взята на держалку, после мобилизации образования при помощи УЗ-эндоскопического датчика (рис. 2, б) определены границы резекции образования (рис. 2, в), после пережатия наружной подвздошной артерии (рис. 2, г) выполнена энуклеорезекция образования, при этом отмечены линейные дефекты чашечек, а также полная резекция чашечки и отдельно визуализирован почечный сосочек, отсечен мочеточник от мочевого пузыря. Выполнено пришивание малой чашечки к почечному сосочку отдельными узловыми швами (рис. 2, д), ушивание линейных дефектов чашечек.

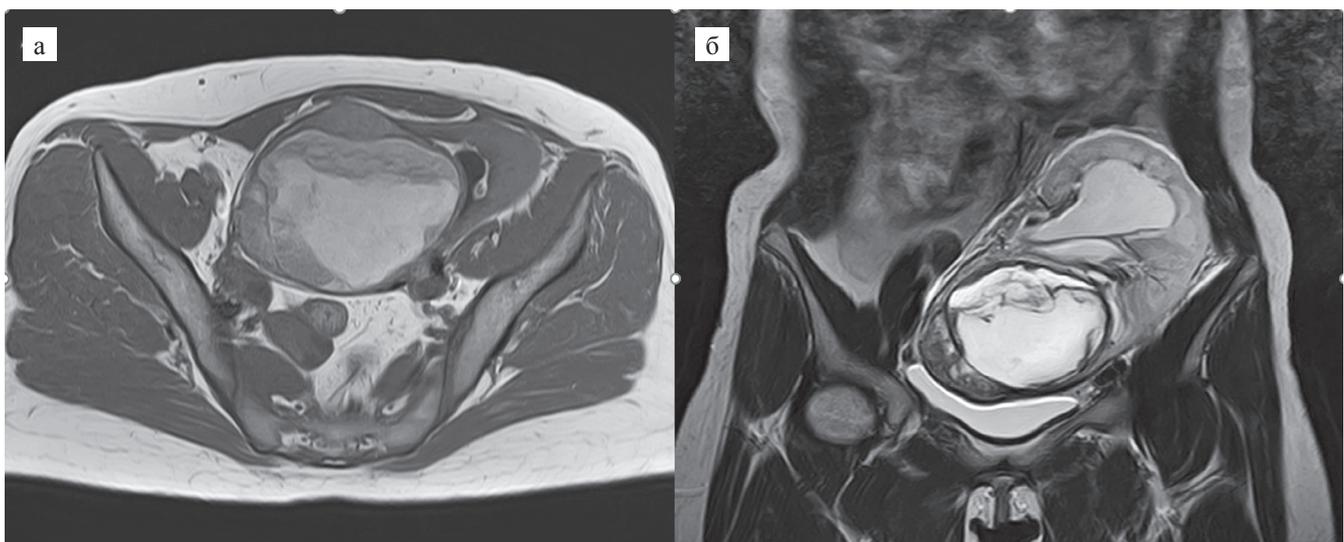


Рис. 1. МРТ почечного трансплантата с внутрисинусовой опухолью: а – изображение в аксиальной проекции; б – изображение во фронтальной проекции

Fig. 1. MRI of an allograft kidney with renal sinus tumor: a – axial image; б – frontal image

После контроля гемостаза дополнительными швами восстановлена анатомическая форма почечного трансплантата. Зажим с наружной подвздошной артерии снят, признаков кровотечения нет. Время ишемии составило 40 мин. После выполнен уретероцистонеоанастомоз (рис. 2, е). Операция завершена дренированием малого таза и брюшной полости. Время операции составило 380 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационный период протекал без особенностей. На 2-е сутки после операции выполнена КТ-экскреторная урография (рис. 3), данных, свидетельствующих о наличии мочевого затека, нет.

Дренажи удалены на 5-е сутки после операции. Уровень креатинина перед операцией составил 174 мкмоль/л, в день выписки – 130 мкмоль/л. Больная выписана домой после 10 дней пребывания в стационаре. В процессе динамического наблюдения в течение 12 месяцев отдаленной очаговой патологии при комплексном дообследовании выявлено не было, прогрессирования почечной недостаточности также не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя лапароскопическая резекция почки, в частности трансплантированной, по-видимому, отстает по популярности от роботизированных методов ле-

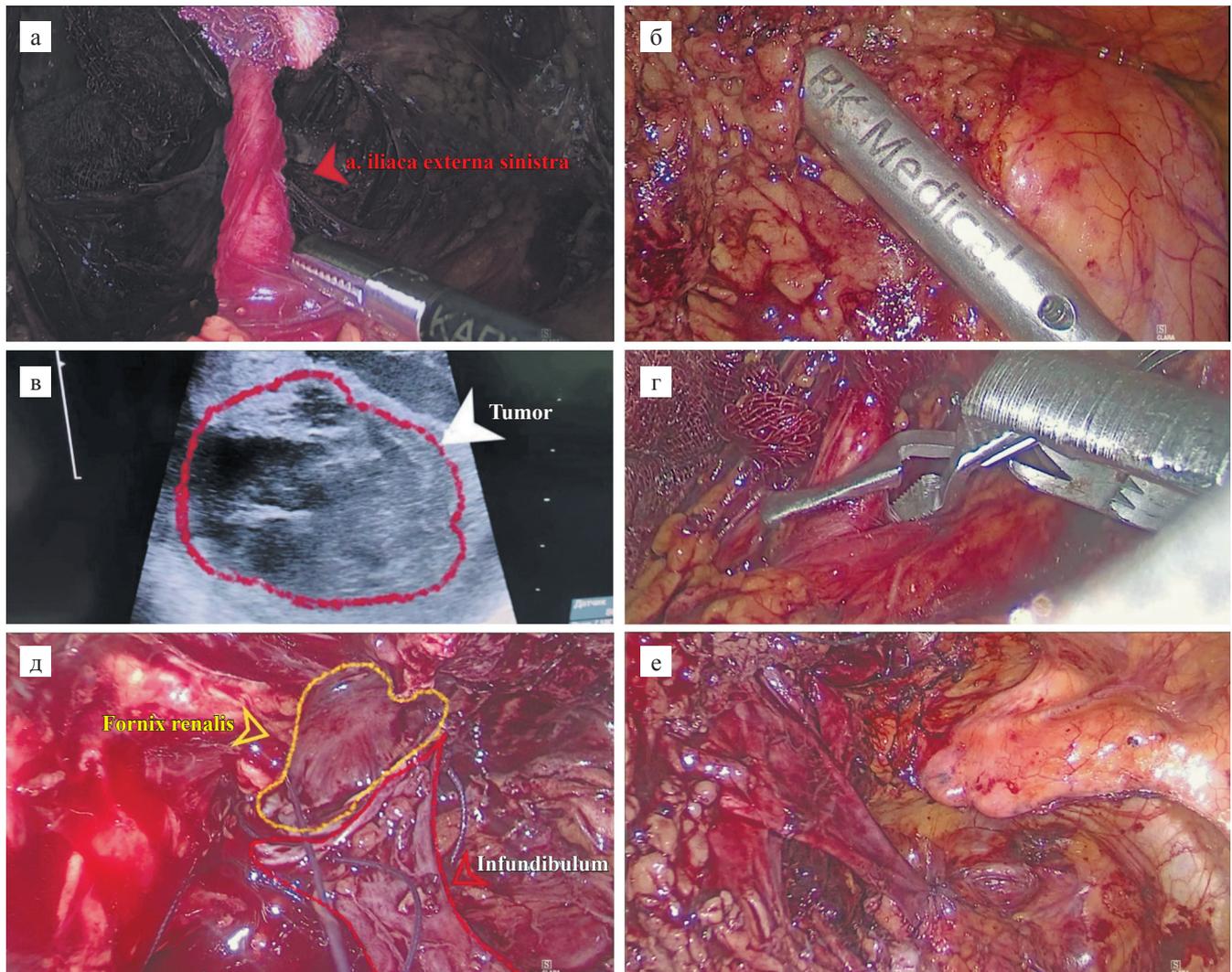


Рис. 2. Этапы выполнения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью и реконструкцией мочевыводящей системы: а – выделенная правая наружная подвздошная артерия (*a. iliaca externa sinistra*); б – выполнение интраоперационного ультразвукового исследования; в – определение границ образования; г – пережатие наружной подвздошной артерии; д – пришивание малой чашечки к почечного сосочку отдельными узловыми швами; е – вид уретероцистонеоанастомоза

Fig. 2. Stages of laparoscopic partial nephrectomy for allograft tumor and urinary tract reconstruction: a – dedicated right external iliac artery (*a. iliaca externa sinistra*); б – performing intraoperative ultrasound examination; в – defining the tumor borders; г – clamping the external iliac artery; д – suturing the small calyx to the renal papilla with separate nodal sutures; е – view of ureterocystoneoanastomosis



Рис. 3. КТ-экскреторная урография на вторые сутки после операции

Fig. 3. CT excretory urography on day 2 after surgery

чения рака почки, это экономически эффективный метод, который может быть безопасно выполнен опытными специалистами, даже в крайне сложных случаях. Интратрениальная реконструкция мочевых путей может дать шанс сохранить почку даже при значительных размерах опухоли и неоперабельном типе опухоли. Кроме того, ее также можно проводить у пациентов с трансплантированной почкой.

Работа выполнена в рамках гранта Департамента здравоохранения г. Москвы № 2412-66.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favi E, Raison N, Ambrogi F, Delbue S, Clementi MC, Lamperti L et al. Systematic review of ablative therapy for the treatment of renal allograft neoplasms. *World J Clin Cases*. 2019; 7 (17): 2487–2504. doi: 10.12998/wjcc.v7.i17.2487.
2. Motta G, Ferrareso M, Lamperti L, Di Paolo D, Raison N, Perego M et al. Treatment options for localised renal cell carcinoma of the transplanted kidney. *World J Transplant*. 2020; 10 (6): 147–161. doi: 10.5500/wjt.v10.i6.147.
3. Griffith JJ, Amin KA, Waingankar N, Lerner SM, Delaney V, Ames SA et al. Solid Renal Masses in Transplanted Allograft Kidneys: A Closer Look at the Epidemiology and Management. *Am J Transplant*. 2017; 17 (11): 2775–2781. doi: 10.1111/ajt.14366.
4. Ozden E, Gulsen M, Mercimek MN, Bostanci Y, Sarikaya S, Yakupoglu YK. Laparoscopic Partial Nephrectomy in Allograft Kidney. *Urology*. 2020; 146: e5–e7. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.037.
5. Watanabe S, Takagi T, Yoshida K, Unagami K, Kanza-wa T, Iizuka J et al. Robot-Assisted Laparoscopic Partial Nephrectomy for Allograft Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021; 53 (5): 1445–1449. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.03.033.
6. Damodaran S, Ahmed A, Ekwenna O. Endovascular control during partial nephrectomy in a renal allograft. *Indian J Urol*. 2022 Jul–Sep; 38 (3): 227–229. doi: 10.4103/iju.iju_38_22.

Статья поступила в редакцию 15.11.2022 г.

The article was submitted to the journal on 15.11.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-47-51

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

К.Г. Тайлер, Ш.Р. Галеев

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

В статье представлен клинический случай успешной трансплантации почки у пациентки с терминальной стадией хронической болезни почек в исходе семейной средиземноморской лихорадки. Представлена тактика предтрансплантационной подготовки и посттрансплантационного ведения. Авторы приходят к выводу об эффективности лечения терминальной почечной недостаточности методом трансплантации почки у больной с семейной средиземноморской лихорадкой на фоне продолжающейся патогенетической терапии аутовоспаления.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, амилоидоз, хроническая болезнь почек, трансплантация почки.

KIDNEY TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER COMPLICATED BY SECONDARY AMYLOIDOSIS (CLINICAL REPORT)

K.G. Tayler, Sh.R. Galeev

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

The paper presents a clinical case of successful kidney transplantation (KTx) in a patient with end-stage chronic kidney disease (ESKD) resulting from familial Mediterranean fever (FMF). Pre-transplant preparation and post-transplant management tactics are presented. The authors conclude that ESKD can be effectively treated by KTx in a patient with FMF against the background of ongoing pathogenetic therapy in autoinflammation.

Keywords: familial Mediterranean fever, amyloidosis, chronic kidney disease, kidney transplantation.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее аутовоспалительную природу, проявляющееся периодически возникающими внезапными приступами лихорадки [1] в сочетании со значительным повышением уровня

острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, сывороточный амилоид А1 (SAA) [1–3]. Выделяют четыре клинических варианта течения ССЛ в зависимости от локализации воспаления: абдоминальный (95,3%), торакальный (28,0%), суставной (37,3%) и лихорадочный (16,7%) [4].

Для корреспонденции: Тайлер Кристина Георгиевна. Адрес: 404120, Волгоградская обл., Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86.

Тел. (961) 072-70-38. E-mail: namerec_tao_r_su@outlook.com

Corresponding author: Kristina Tayler. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhskiy, 404120, Russian Federation. Phone: (961) 072-70-38. E-mail: namerec_tao_r_su@outlook.com

В основе ССЛ лежит точечная мутация в гене MEFV. В настоящее время обнаружено более 29 мутаций гена MEFV, из них на три мутации приходится более 90% случаев ССЛ: M680I (встречается в большинстве случаев у армян), M694V и V726A [4].

Клинические проявления ССЛ обусловлены биологическими эффектами пирин – белка, кодируемого геном MEFV. Мутированный пирин вызывает усиленный воспалительный ответ, реализуемый интерлейкином-1 (ИЛ-1). Наряду с эпизодами типичных либо атипичных атак ССЛ возможно субклиническое течение заболевания, которое, как и манифестные формы, может привести к наиболее тяжелому осложнению ССЛ – АА-амилоидозу, определяющему прогноз для жизни у лиц с этим аутовоспалительным синдромом [5]. Основным фактором развития АА-амилоидоза (реактивного или вторичного) при развитии воспалительной реакции является увеличение уровня SAA в сыворотке крови до 1000 раз [6–8].

Амилоидоз представляет собой наиболее тяжелое осложнение периодической болезни, при котором фибриллярный гликопротеид амилоид откладывается в тканях и органах [8]. Ведущим проявлением амилоидоза при периодической болезни является вовлечение в патологический процесс почек, при поражении которых выделяют протеинурическую, нефротическую и уремическую стадии [4]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению системного амилоидоза основной стратегией лечения АА-амилоидоза является эффективное подавление воспаления до нормализации уровней маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка и/или SAA [8, 9].

Препаратом выбора для лечения периодической болезни является колхицин, в то же время приблизительно у 15–20% больных колхицин оказывается изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии, прежде всего ингибиторами ИЛ-1 [4].

В зарубежной литературе описаны случаи трансплантации почки у пациентов с периодической болезнью и вторичным АА-амилоидозом [9–12]. Опубликованных в отечественной литературе случаев трансплантации почки у пациентов с периодической болезнью нами обнаружено не было. В исследованиях описывают эффективность трансплантации почки при системном амилоидозе (пятилетняя выживаемость реципиентов почки и трансплантата составляет более 60%); амилоидоз в трансплантированной почке возникает примерно у 30% больных; причиной

потери трансплантата является всего у 2–3% пациентов [8].

Цель работы: представить клинический случай трансплантации почки у пациентки с диагнозом «семейная средиземноморская лихорадка, осложненная вторичным АА-амилоидозом».

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Из анамнеза пациентки Ч., 1974 года рождения (армянка), было установлено, что первые признаки заболевания семейной средиземноморской лихорадкой выявлены в возрасте двух лет в виде болей в голеностопных суставах. В возрасте четырех лет после перенесенного гепатита А к суставному синдрому присоединился лихорадочный синдром (приступы длились по 2–3 дня и купировались самостоятельно); в 9 лет – абдоминальный синдром; в 10 лет появился торакальный синдром. До 18-летнего возраста пациентку продолжали беспокоить эпизоды лихорадки по 3–4 дня, разрешавшиеся самостоятельно. До 18 лет в связи с превалированием суставного синдрома больная неоднократно лечилась в ревматологических отделениях, где был поставлен диагноз «системная красная волчанка с поражением суставов, реактивный полиартрит, системный васкулит с поражением суставов, абдоминальный синдром».

В двадцатилетнем возрасте у пациентки при очередном обследовании была выявлена гепатоспленомегалия, в анализах мочи – протеинурия до 0,2 г/сут. В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина, повышенная СОЭ. С учетом анамнеза и клинических данных пациентки поставлен диагноз ССЛ. В качестве базисной терапии назначен колхицин в дозировке 2 мг/сут. Переносимость терапии была удовлетворительной. На фоне лечения частота приступов снизилась до одного раза в год. Выраженность клиники при приступах также уменьшилась.

С целью морфологического подтверждения диагноза в 1997 году, в возрасте 23 лет, пациентке была выполнена биопсия печени, где присутствие амилоида обнаружить не удалось. Проведенная биопсия слизистой прямой кишки выявила отложение амилоида. В 2004 году, в тридцатилетнем возрасте, диагноз периодической болезни был генетически подтвержден, выявлены мутации гена MEFV (M694V, V726A, M680I, F479L, E148Q, M694I, R761H), одна из мутаций обнаружена в гомозиготном состоянии.

В период 2006–2016 гг. клинических проявлений не отмечалось, но сохранялись изменения в анализах в виде повышения СРБ, СОЭ, что свидетельствовало о наличии хронического субклинического воспаления.

В 2016 году, в возрасте 42 лет, на фоне стресса произошло очередное обострение заболевания. При обследовании были впервые выявлены одышка при физической нагрузке, выраженные отеки нижних конечностей, повышение трансаминаз, снижение уровня альбумина при нормальном уровне общего белка и повышение СРБ в 10 раз. Была проведена коррекция терапии, дозировка колхицина увеличена до максимально переносимой дозы в 6 мг/сут. В том же году в связи с прогрессированием АА-амилоидоза на фоне периодической болезни, развившимся нефротическим синдромом, резистентным к лечению колхицином, больной было рекомендовано применение генно-инженерной терапии моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (зарегистрированный в Российской Федерации препарат «Канакинумаб»).

В июле 2019 года (45 лет) при очередном контроле лабораторных данных выявлен рост уровня креатинина до 164 мкмоль/л, снижение фильтрационной функции почек до 43 мл/мин/м² по СКД-EPI. Отмечено прогрессирование патологического процесса, проявившееся в виде повышения СОЭ до 70 мм/ч, роста СРБ до 47 мг/л, снижение уровня альбумина до 26,3 г/л, при нормальном показателе общего белка – 70,9 г/л, увеличение суточной протеинурии до 4,8 г/сут. К терапии добавлены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг один раз в 4 недели подкожно, низкомолекулярные гепарины. На фоне проводимого лечения была отмечена стабилизация лабораторных показате-

телей: снижение СРБ до 1,1 мг/л, СОЭ – до 15 мм/ч, уменьшение суточной протеинурии до 1,1 г/сут. Полное купирование клинической симптоматики.

В январе 2020 года больная в легкой форме перенесла инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с минимальным процентом поражения легких (5%). Спустя 8 месяцев отмечались усиление одышки, увеличение отеков на нижних конечностях, плохая коррекция артериальной гипертензии. В анализах выявлено увеличение уровня креатинина до 570 мкмоль/л (СКФ СКД-EPI 7 мл/мин/1,73 м²), мочевины – до 32 ммоль/л, калия до – 6,04 ммоль/л. Уровень общего белка оставался высоким (82,4 г/л) при суточной протеинурии в 4 г/сут. Больной начата заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа.

В сентябре 2021 года при отсутствии признаков хронического аутовоспалительного процесса больная была включена в лист ожидания на трансплантацию почки. Больная продолжала получать патогенетическую терапию периодической болезни: колхицин в дозировке 1 мг/сут и канакинумаб в дозе 150 мг один раз в 4 недели. На фоне проводимой терапии уровень СРБ оставался до 2 мг/л, СОЭ – до 20 мм/ч.

Трансплантация почки и ранний послеоперационный период

В возрасте 48 лет (19.03.2022) больной была выполнена аллотрансплантация почки, полученной от

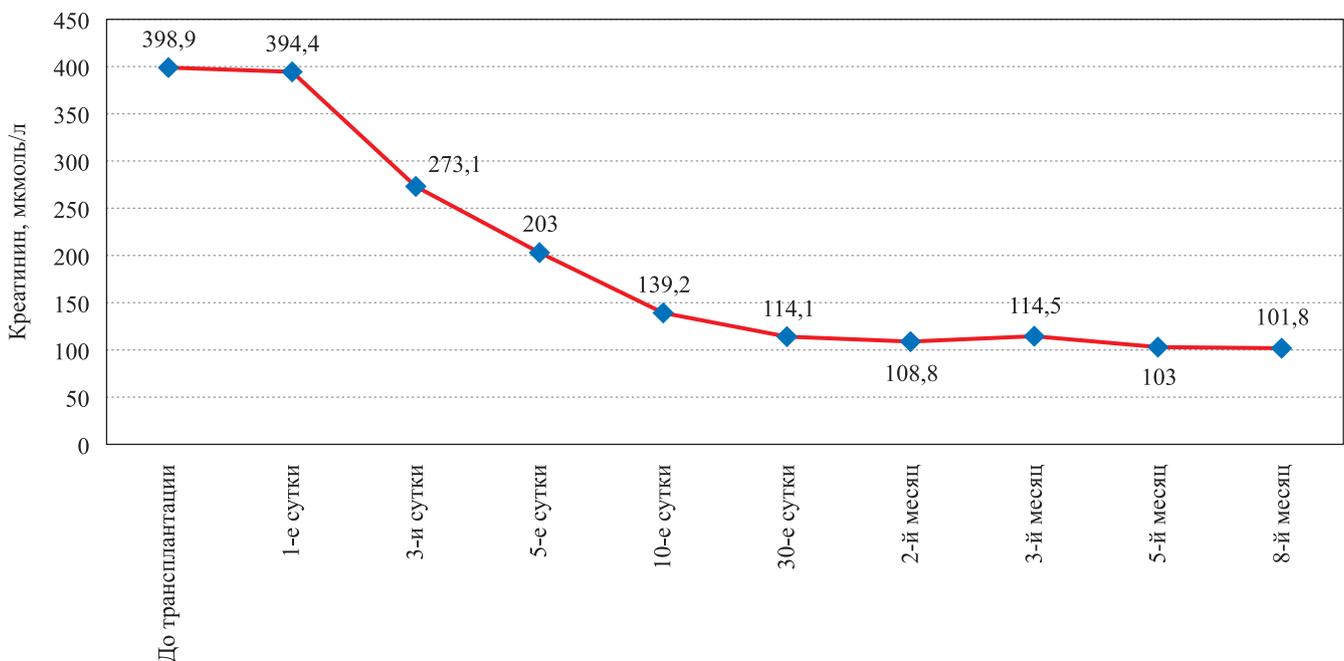


Рис. 1. Динамика показателей концентрации креатинина у пациентки Ч. в течение 8 мес. после трансплантации почки

Fig. 1. Dynamics of creatinine levels in patient Ch. for 8 months post-kidney transplant

посмертного донора. Функция трансплантата была немедленная, с прогрессирующим снижением уровня креатинина и достижением его концентрации в 164,7 мкмоль/л к 8-м суткам.

При трансплантации почки использовался протокол двойной индукции иммуносупрессивной терапии, основанный на антитимоцитарном иммуноглобулине и анти-CD-25 антителах, принятый в филиале ФГБУ «НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова» в г. Волжский [13]. С четвертых суток пациентка переведена на стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (метилпреднизолон, такролимус, микофеноловая кислота). Препарат колхицин был отменен. На 16-е сутки после трансплантации почки были введены моноклональные антитела к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозировке 150 мг. Больная была выписана на 18-е сутки после трансплантации почки (уровень креатинина 121 мкмоль/л и уровень СРБ 8,8 мг/л). Функция почки (уровень креатинина) в течение 8 месяцев после трансплантации представлена на рис. 1.

В последующем больная продолжала получать стандартную 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, а для контроля аутовоспалительного процесса, характерного для периодической болезни, продолжена монотерапия моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (канакинумаб) в дозиро-

вке 150 мг один раз в 4 недели. Динамика маркера воспаления представлена на рис. 2.

Применение моноклональных антител к интерлейкину-1 β позволяет контролировать субклиническую активность маркеров воспаления при периодической болезни и существенно замедлить прогрессирование болезни [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами клинический случай демонстрирует возможность лечения пациента с периодической болезнью, осложненной вторичным амилоидозом, с использованием современных генно-инженерных препаратов. Применение биологической терапии позволяет проводить трансплантацию почки пациентам с периодической болезнью, получая результаты, сопоставимые с результатами в других группах больных с хронической болезнью почек. Дальнейшее наблюдение за состоянием пациентки позволит сделать выводы о функции трансплантата почки и эффективности проводимой терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

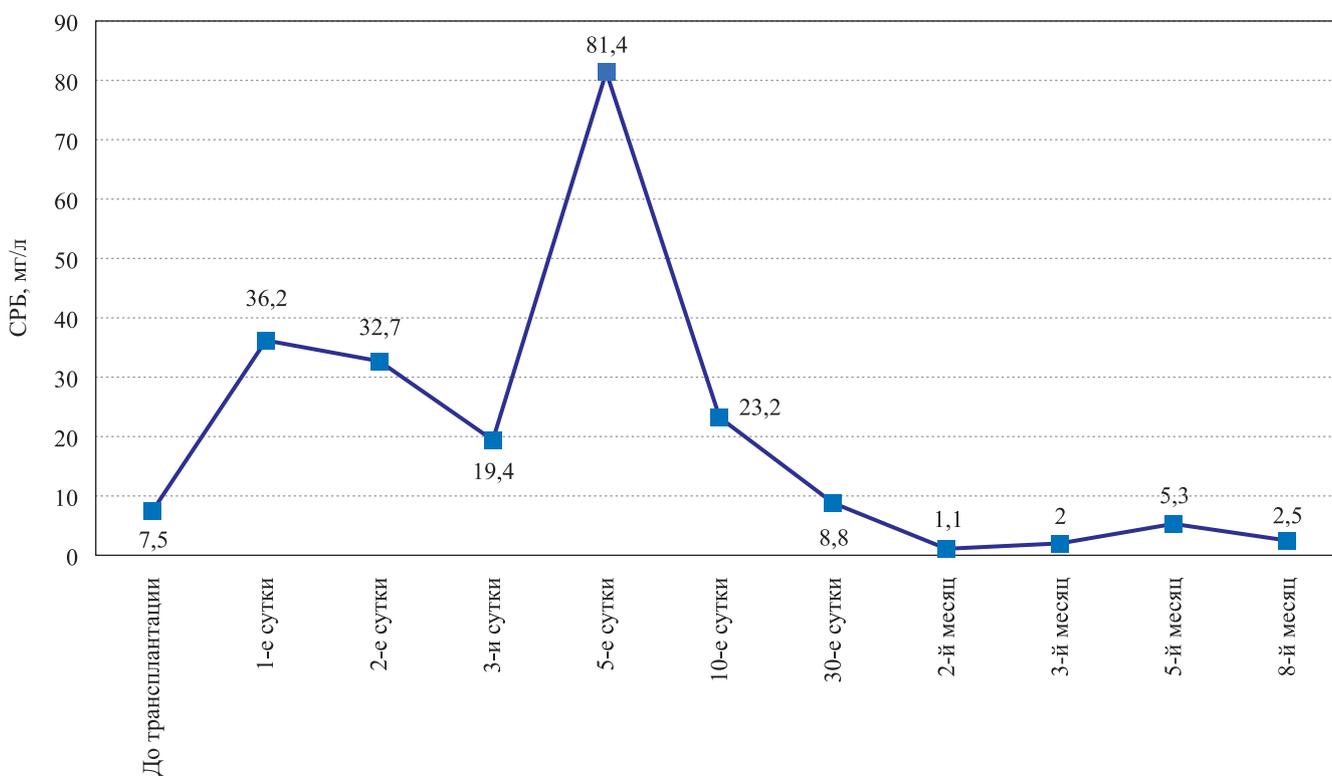


Рис. 2. Динамика С-реактивного белка на протяжении 8 месяцев посттрансплантационного периода

Fig. 2. Dynamics of C-reactive protein for 8 months post-transplant

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федоров ЕС., Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2013; 1: 24–30. Fedorov ES., Salugina SO, Kuz'mina NN. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka (periodicheskaya bolezn'): sovremennyy vzglyad na problemu. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013; 1: 24–30.
2. Tufan A, Lachmann HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 1591–1610.
3. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2014; 57 (3): 97–104.
4. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 56–68. Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, Lysenko LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020; 29 (2): 56–67. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.
5. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Емельянова АЛ, Лекарева ИВ. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). *Медицинский алфавит*. 2020; 31: 9–15. Babaeva AR, Kalinina EV, Emel'yanova AL, Lekareva IV. Obzor sovremennykh rekomendacij po diagnostike i lecheniyu semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki (periodicheskoy bolezn'i). *Medicinskij alfavit*. 2020; 31: 9–15. doi: 10.33667/2078-5631-2020-31-9-15.
6. Клочкова УН, Важнова ИМ. Периодическая болезнь у детей. Клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 85–87. Klochkova UN, Vazhnova IM. Periodicheskaya bolezn' u detej. Klinicheskij sluchaj. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 1: 85–87.
7. Пименов ИА. Амилоидоз как осложнение семейной средиземноморской лихорадки. *Электронное научное издание Альманах Пространство и Время*. 2019; 7 (1): 9. Pimenov IA. Amiloidoz kak oslozhnenie semejnoy sredizemnomorskoj lihoradki. *Elektronnoe nauchnoe izdanie Al'manah Prostranstvo i Vremya*. 2019; 7 (1): 9. doi: 10.24411/2227-9490-2019-11021.
8. Лысенко ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 13–24. Lysenko LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin GE i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sistemnogo amiloidoza. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 13–24.
9. Saritaş H, Sendogan DO, Kumru G, Sadioglu RE, Duman N, Erturk S et al. Long-term Results of Kidney Transplantation in Patients With Familial Mediterranean Fever and Amyloidosis. *Transplant Proc*. 2019; 51 (7): 2289–2291. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.074. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400971.
10. Altindal M, Turkmen E, Yildirim T, Yilmaz R, Aki FT, Arici M et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Clin Transplant*. 2016; 30 (7): 787–790. doi: 10.1111/ctr.12749. Epub 2016 May 6. PMID: 27101228.
11. Yazawa M, Tsujita M, Goto N, Yamamoto T, Hiramitsu T, Ashimine S et al. Familial Mediterranean Fever developing in a Japanese kidney transplant recipient. *CEN Case Rep*. 2016; 5 (1): 43–47. doi: 10.1007/s13730-015-0188-8. Epub 2015 Jul 20. PMID: 28509164; PMCID: PMC5411659.
12. Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R, Livneh A, Chagnac A, Mor E, Rozen-Zvi B. Familial Mediterranean Fever Is Associated With Increased Mortality After Kidney Transplantation—A 19 Years' Single Center Experience. *Transplantation*. 2017; 101 (10): 2621–2626. doi: 10.1097/TP.0000000000001681. PMID: 28926523.
13. Ватутин НТ, Смирнова АС, Эль-Хатиб МА. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR, 2016. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6 (32): 5–11. Vatutin NT, Smirnova AS, El'-Hatib MA. Semejnaya sredizemnomorskaya lihoradka: obzor rekomendacij EULAR, 2016. *Arhiv' vnutrennej mediciny*. 2016; 6 (32): 5–11. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-5-11.

Статья поступила в редакцию 28.12.2022 г.
The article was submitted to the journal on 28.12.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-52-61

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТАКРОЛИМУСА РЕЦИПИЕНТАМ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.В. Шабунин^{1, 2}, П.А. Дроздов¹, Д.А. Макеев¹, И.В. Нестеренко¹, О.С. Журавель^{1, 2}, Л.Р. Карапетян¹, С.А. Астапович¹, Э.А. Лиджиева³

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

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

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель: разработать персонализированный алгоритм назначения такролимуса пролонгированного действия и проанализировать первые результаты его применения в сравнении с ретроспективной контрольной группой.

Материалы и методы. В первую контрольную группу «Стандартного протокола» вошли 228 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018 года по ноябрь 2021 года, в послеоперационном периоде которым назначался такролимус в стартовой стандартной дозировке 0,2 мг/кг. Вторую группу составили 75 пациентов, оперированных с декабря 2021 года по ноябрь 2022 года, в послеоперационном лечении которых использовался персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия. Индукционная иммуносупрессия была одинакова в обеих группах. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл для всех пациентов. Критериями сравнения являлись: частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса более 15 нг/мл), частота развития острого отторжения и инфекционных осложнений в первый месяц после операции, частота развития и длительность отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ), а также длительность госпитализации. **Результаты.** Гипериммуносупрессия была статистически значимо ниже в группе персонализированного протокола, в I группе – 36,7%, во II группе – 87,5% ($p < 0,001$). Во II группе также было отмечено снижение частоты ранних инфекционных осложнений: 5,4% против 13,2%, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,088$). Частота развития ОФПТ в I группе составила 25,4% (58 из 228), во II – 22,7% (17 из 75). Длительность госпитализации во II группе была также статистически значимо ниже: 13 койко-дней против 19 ($p = 0,033$). В обеих подгруппах ни у одного пациента не было развития острого отторжения в первый месяц после операции ($p = 1$). **Заключение.** Разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации почки позволяет достичь рекомендованных для раннего послеоперационного периода целевых концентраций препарата с низким риском развития гипоиммуносупрессии и ассоциированного с ним острого отторжения трансплантата при достоверно меньшей частоте развития гипериммуносупрессии.

Ключевые слова: такролимус, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, ОФПТ.

Для корреспонденции: Лиджиева Эльза Анатольевна. Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел. (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

Corresponding author: Elza Lidjieva. Address: 2, building 4, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation. Phone: (963) 648-16-59. E mail: lidjieva99@mail.ru

PERSONALIZED DOSING PROTOCOL FOR EXTENDED-RELEASE TACROLIMUS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A.V. Shabunin^{1, 2}, P.A. Drozdov¹, D.A. Makeev¹, I.V. Nesterenko¹, O.S. Zhuravel^{1, 2}, L.R. Karapetyan¹, S.A. Astapovich¹, E.A. Lidzhieva³

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to develop a personalized algorithm for extended-release tacrolimus in kidney recipients and to analyze its early outcomes in comparison with a retrospective control group. **Materials and methods.** The first (I) control group «Standard Protocol» included 228 patients operated on at Botkin City Clinical Hospital from June 2018 to November 2021; tacrolimus was administered postoperatively in a starting standard dosage of 0.2 mg/kg. The second group (II) consisted of 75 patients operated from December 2021 to November 2022, whose postoperative treatment involved a personalized extended-release tacrolimus dosing protocol. Induction immunosuppression was similar in both groups. The target tacrolimus level in the early postoperative period was considered to be 10–12 ng/ml for all patients. The comparison criteria included incidence of Over-immunosuppression (tacrolimus $C_0 > 15$ ng/ml), incidence of acute rejection and infectious complications in the first month after surgery, incidence and duration of delayed graft function (DGF), and length of stay at the hospital. **Results.** Over-immunosuppression was statistically significantly lower in the personalized protocol group, with 36.7% in group I and 87.5% in group II ($p < 0.001$). There was also a lower incidence of early infectious complications in group II: 5.4% vs. 13.2%, however, without reaching a level of statistical significance ($p = 0.088$). DGF incidence in group I and group II were 25.4% (58/228) and 22.7% (17/75), respectively. The length of stay at the hospital in group II was also statistically significantly lower: 13 versus 19 bed days ($p = 0.033$). In both subgroups, no patient developed acute rejection in the first month after surgery ($p = 1$). **Conclusion.** The personalized dosing protocol that was developed for extended-release tacrolimus in kidney recipients achieves the target levels of the drug recommended for the early postoperative period with low risk of under-immunosuppression and associated acute graft rejection, with a significantly lower incidence of over-immunosuppression.

Keywords: tacrolimus, kidney transplantation, immunosuppressive therapy, DGF.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) на сегодняшний день признана лучшим методом заместительной почечной терапии для пациентов без абсолютных противопоказаний. Определенным прорывом в клинической трансплантологии, позволившим сделать эту операцию «золотым стандартом» лечения больных с терминальной стадией поражения почек, стало открытие и введение в схемы иммуносупрессии ингибиторов кальциневрина (calcineurin inhibitors – CNI). Внедрение циклоспорина А (CsA) в начале 1980-х увеличило однолетнюю выживаемость почечных трансплантатов с 60% до более чем 80%. Такролимус (Tas) же как альтернатива циклоспорину внедрен в клиническую практику в начале 1990-х годов, и на сегодняшний день многими авторами доказано его преимущество перед предшественником. Tas гораздо более эффективен в отношении профилактики острого отторжения и в целом имеет сравнимые побочные эффекты с CsA [1, 2], поэтому с 2009 года в рекомендациях KDIGO именно такролимус предлагается в качестве основы для большинства схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии [3].

Несмотря на доказанное превосходство такролимуса, к сожалению, имеющиеся побочные эффекты не только постепенно ухудшают функцию почечного трансплантата, но и являются причиной серьезных заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия, у реципиентов в отдаленном периоде. В раннем же посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки, острая нефротоксичность является самым частым и нежелательным эффектом [4, 5]. В ее основе лежит изменение гемодинамики на микроциркуляторном уровне, дисфункция эндотелиальных клеток, повреждение канальцев, развитие тромботической микроангиопатии и нарушение ионного обмена, приводящие к снижению СКФ и увеличению креатинина в плазме. Помимо увеличения синтеза вазоконстрикторов, CNI вызывают эндотелиальную дисфункцию, снижая синтез NO. Также происходит увеличение образования свободных радикалов и супероксидов, вероятно, из-за гипоксии, связанной с вазоконстрикцией эфферентных артериол [6].

Одним из наиболее распространенных осложнений раннего послеоперационного периода является

ся отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ). Она традиционно определяется как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после ТП, и в основе ее патогенеза лежит повреждение нефротрансплантата в ходе холодной консервации и при реперфузии [7]. Развитие острой нефротоксичности СNI с необходимостью проведения гемодиализа в первую неделю после ТП, согласно классическому определению, может являться причиной ОФПТ [8]. Данный побочный эффект такролимуса, как правило, дозозависим и полностью обратим после коррекции, однако проведение сеансов гемодиализа у реципиентов в раннем послеоперационном периоде может быть фактором риска развития более серьезных осложнений.

В нашем предыдущем исследовании, посвященном поиску факторов риска отсроченной функции трансплантата, развитие ОФПТ имело статистически значимую связь с повышением частоты ранних послеоперационных осложнений и сниженной отдаленной выживаемостью трансплантатов [9]. По результатам многофакторного анализа повышение нулевой концентрации такролимуса в первые 4 суток >23 нг/мл было статистически значимым и независимым фактором риска развития ОФПТ ($p = 0,025$). Это послужило поводом для пересмотра существующего на тот момент в нашей клинике протокола назначения иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки и разработки персонализированного алгоритма назначения такролимуса пролонгированного действия. Целью настоящего исследования стал анализ первых результатов его применения в сравнении с ретроспективной контрольной группой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2018 года по ноябрь 2022 года в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина было выполнено 337 изолированных трансплантаций почек от посмертного донора. Эксплантация органов у донора, холодовая консервация, техника оперативного вмешательства проводились по стандартным протоколам, согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде в стандарте использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолон. В качестве индукционной терапии назначались базиликсимаб (20 мг) интраоперационно и на 4-е сутки, а также метилпреднизолон (10 мг/кг) интраоперационно, на 3-и и 5-е сутки внутривенно. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, с 2018-го по 2021 г. определялась из расчета 0,2 мг/кг, далее (2021–2022 гг.) – согласно разработанному персонализированному протоколу. Целевой концен-

трацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10–12 нг/мл для всех пациентов.

Характеристика групп

В первую контрольную группу «Стандартного протокола ИСТ» вошли 228 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018 года по ноябрь 2021 года, среди которых было 83 (36,5%) женщины и 145 (63,5%) мужчин. Средний возраст составил 47 ± 11 (IQR: 39–55) лет, средний ИМТ реципиента – 25,5 (IQR: 23,0–29,0) кг/м², резидуальный диурез – 300 (IQR: 100–600) мл, возраст донора – 49 (IQR: 44–54) лет, ИМТ донора – 26,0 (IQR: 24,2–30,0) кг/м², время холодной консервации – 625 (IQR: 515–740) минут, время вторичной тепловой ишемии – 40 (IQR: 30–50) минут, интраоперационная кровопотеря – 100 (IQR: 50–150) мл. Наиболее частыми причинами терминальной стадии поражения почек в I группе были хронический гломерулонефрит (61%), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз (9%), диабетическая нефропатия (9%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5%) и др. В 225 из 228 наблюдений почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга, в 3 случаях – от донора с остановкой эффективного кровообращения.

Вторую группу составили 75 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с декабря 2021 года по ноябрь 2022 года, в послеоперационном лечении которых использовался персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия, разработанный в отделении трансплантации органов и тканей ГКБ им. С.П. Боткина. В данной группе было 33 (36,5%) женщины и 42 (63,5%) мужчины. Медиана возраста составила 46 лет (IQR: 38–54), медиана ИМТ реципиента – 26,0 кг/м² (IQR: 24,0–27,3), резидуальный диурез – 300 мл (IQR: 0–700), возраст донора – 51 год (IQR: 48–52), ИМТ донора – 31,5 кг/м² (IQR: 27,4–34,0), время холодной консервации – 710 минут (IQR: 640–780), время вторичной тепловой ишемии – 40 минут (IQR: 30–47), интраоперационная кровопотеря – 100 мл (IQR: 100–200). Наиболее частыми причинами терминальной стадии поражения почек во II группе были хронический гломерулонефрит (54%), хронический пиелонефрит (9%), поликистоз (8%), диабетическая нефропатия (15%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5%) и др. В 73 из 75 наблюдений почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга, в 2 случаях – от донора с остановкой эффективного кровообращения. Критериями исключения из исследования явились первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ), необходимость ревизии и трансплантатэктомии в течение первой недели после трансплантации и использование машинной

оксигенированной гипотермической перфузии в ходе консервации трансплантата. Характеристики групп представлены в табл. 1.

При создании персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса на первом этапе нами были определены действительно необходимые дозы препарата на килограмм веса каждого пациента, которые они получали через 3 недели после операции (на момент выписки). В расчет оптимальной дозы были включены пациенты из группы 1, получавшие трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии (такролимус пролонгированного действия + препараты микофеноловой кислоты + метилпреднизолон) при условии достижения ими стабильно необходимой для соответствующего срока послеоперационного периода целевой концентрации. После этого у отобранных из ретроспективной группы 204 пациентов мы оценили значимость влияния на необходимую дозу такролимуса ряда количественных и качественных характеристик реципиента: объема резидуального диуреза, пола, возраста, веса, индекса массы тела, наличия трансплантации почки в анамнезе, этиологии хронической болезни почек, произведения и суммы возраста и веса реципиента.

После разработки и внедрения персонализированного протокола ИСТ в клиническую практику мы оценили его безопасность и эффективность в сравнительном исследовании. Были проанализированы следующие показатели: частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса более 15 нг/мл), частота развития острого отторжения и инфекционных осложнений в первый месяц после операции, частота развития и длительность отсроченной функции почечного трансплантата, а также длительность госпитализации. Отсроченную функцию почечного трансплантата определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 сут после операции.

Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26-й версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении (в зависимости от равенства дисперсий) использовались t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, для сравнения двух групп количественных данных – U-критерий Манна-Уит-

Таблица 1

Характеристика групп исследования
Characteristics of the study groups

	I группа «Стандартный протокол ИС (2018–2021)» n = 228	II группа «Модифицированный протокол ИС (2021–2022)» n = 75	p
Возраст реципиента, лет	47 (IQR: 39–55)	46 (IQR: 38–54)	0,867
ИМТ реципиента, кг/м ²	25,5 (IQR: 23,0–29,0)	26,0 (IQR: 24,0–27,3)	0,65
Резидуальный диурез, мл	300 (IQR: 100–600)	300 (IQR: 0–700)	0,756
Возраст донора, лет	49 (IQR: 44–54)	51 (IQR: 48–52)	0,15
ИМТ донора, кг/м ²	26,0 (IQR: 24,2–30,0)	31,5 (IQR: 27,4–34,0)	0,03
Время холодовой консервации, мин	625 (IQR: 515–740)	710 (IQR: 640–780)	0,015
Время вторичной тепловой ишемии, мин	40 (IQR: 30–50)	40 (IQR: 30–47)	0,83
Интраоперационная кровопотеря, мл	100 (IQR: 50–150)	100 (IQR: 100–200)	0,73
Тип донора:			
– SD	115 (50,4%)	38 (50,6%)	>0,05
– ECD	109 (47,8%)	34 (45,3%)	
– DCD	4 (1,8%)	3 (4,1%)	
Этиология ХБП:			
– Хронический гломерулонефрит	139 (61%)	40 (54%)	>0,05
– Хронический пиелонефрит	21 (9%)	6 (8%)	
– Диабетическая нефропатия	21 (9%)	11 (15%)	
– Поликистоз	21 (9%)	6 (8%)	
– ХрТИН	11 (5%)	8 (9%)	
– Другие	15 (7%)	4 (6%)	

Примечание. SD – стандартный донор; ECD – донор с расширенными критериями; DCD – донор с остановкой эффективного кровообращения; ХрТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Note. SD – standard donor; ECD – expanded criteria donor; DCD – donor after cardiac death; ХрТИН – chronic tubulointerstitial nephritis.

ни, для сравнения трех и более – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение качественных показателей произведено с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ) и тесноты связи изучаемых признаков. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции ρ и тесноты связи по шкале Чеддока. Зависимость изменения количественных показателей друг от друга оценивалась в модели линейной регрессии. Псевдорандомизация выполнялась в программе SPSS Statistics v. 26 методом PSM с допуском соответствия 0,1. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработка персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса

Среди отобранных из ретроспективной группы 204 больных у 34 (17%) расчетная доза такролимуса на момент выписки составила менее 0,1 мг/кг, у 121 (59%) – в диапазоне 0,1–0,19 мг/кг, и лишь 49 (24%) пациентов нуждались в дозе 0,2 мг/кг и более. При анализе факторов, влияющих на необходимую дозу препарата через 3 недели после ТП, статистической значимости достигли такие показатели, как возраст ($p = 0,012$), вес и ИМТ ($p = 0,009$ и $p = 0,021$), произведение и сумма возраста и веса реципиента ($p = 0,005$ и $p = 0,0023$). При этом обратная корреляционная связь наибольшей тесноты по шкале Чеддока была продемонстрирована именно для суммы возраста и веса больного ($\rho = -0,706$). Анализ влияния различных характеристик реципиента на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия к моменту выписки продемонстрирован в табл. 2.

На основании выявленной статистически значимой и наиболее тесной обратной корреляционной связи необходимой дозы такролимуса на килограмм веса и суммы возраста и веса реципиента была построена прогностическая модель линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{доза}} = 0,285 - 0,001 \times X_{\text{возраст + вес}}$$

где $Y_{\text{доза}}$ – доза такролимуса пролонгированного действия; $X_{\text{возраст + вес}}$ – сумма возраста и веса реципиента. Графическое представление линейной регрессионной модели продемонстрировано на рис. 1.

Уровень значимости $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2), факторы, включенные в модель, определили 28,5% дисперсии. Для распределения пациентов на группы в зависимости от назначаемой дозы такролимуса пролонгированного действия были определены точки отсечения по сумме возраста и веса реципиента методом совокупного анализа значений медиан, квартилей (25% и 75%), наиболее чувствительных и специфичных точек cut-off в результате выполнения ROC-анализа, а также применимости в клинической практике. Таким образом, пациентам с суммой возраста и веса менее 105 пролонгированная форма такролимуса назначается в дозе 0,2 мг/кг, при сумме от 105 до 134 – 0,15 мг/кг и при сумме более 134 – 0,1 мг/кг веса реципиента. Персонализированный протокол назначения пролонгированного такролимуса представлен на рис. 2.

Сравнительный анализ безопасности и эффективности применения персонализированного протокола назначения пролонгированного такролимуса со стандартным режимом

В I группе частота развития гипериммуносупрессии (C_0 такролимуса > 15 нг/мл) составила 87,5% па-

Таблица 2

Влияние различных показателей на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия Influence of various indicators on the required extended-release tacrolimus dose

Показатель	p – value	Коэффициент корреляции ρ Спирмена (для количественных показателей)	Теснота связи по шкале Чеддока
Резидуальный диурез реципиента	0,73	–	–
Пол реципиента	0,321	–	–
Возраст реципиента	0,012	–0,352	Средняя
Этиология ХБП	0,41	–	–
Повторная трансплантация почки	0,512	–	–
Вес реципиента	0,009	–0,413	Средняя
ИМТ реципиента	0,021	–0,248	Слабая
Произведение возраста и веса реципиента	0,005	–0,678	Средняя
Сумма возраста и веса реципиента	0,0023	–0,706	Высокая

циентов (199 из 228), в группе персонализированного протокола ИС данный показатель составил 34,7% (26 из 75), $p < 0,001$. Ни в одном случае персонализированного протокола назначения такролимуса не были зафиксированы эпизоды гипоиммуносупрессии, и в обеих подгруппах ни у одного пациента не было развития острого отторжения в первый месяц после операции ($p = 1$). Во II группе также было отмечено снижение частоты ранних инфекционных осложнений: 5,4% против 13,2%, однако без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,088$). Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в ретроспективной I группе составила 25,4% (58 из 228), во II группе – 22,7% (17 из 75). Статистически значимых различий по данному показателю между группами не выявлено ($p = 0,629$). Также группы были сравнимы по длительности ОФПТ и госпитализации ($p = 0,238$ и $p = 0,521$ соответственно).

Однако учитывая наличие статистически значимых различий между группами по ИМТ донора и времени статической холодной консервации ($p = 0,03$ и $p = 0,015$ соответственно), по данным факторам нами была выполнена псевдорандомизация методом PSM. В результате были получены новые группы, сравнимые по вышеуказанным параметрам ($p = 0,745$ и $p = 0,612$ соответственно), по 38 пациентов в каждой. Частота развития ОФПТ в группе применения стандартного протокола ИС после PSM составила 12 из 38 (31,6%), в то время как во II группе – 4 из 38 (10,8%). Различия были статистически значимыми ($p = 0,047$), между признаками отмечена связь средней силы ($V = 0,258$). Шансы развития ОФПТ при использовании персонализированного протокола ИС были в 3,9 раза ниже, чем в контрольной группе (95% ДИ: 1,1–13,6). Медиана длительности ОФПТ в группе персонализированного протокола составила

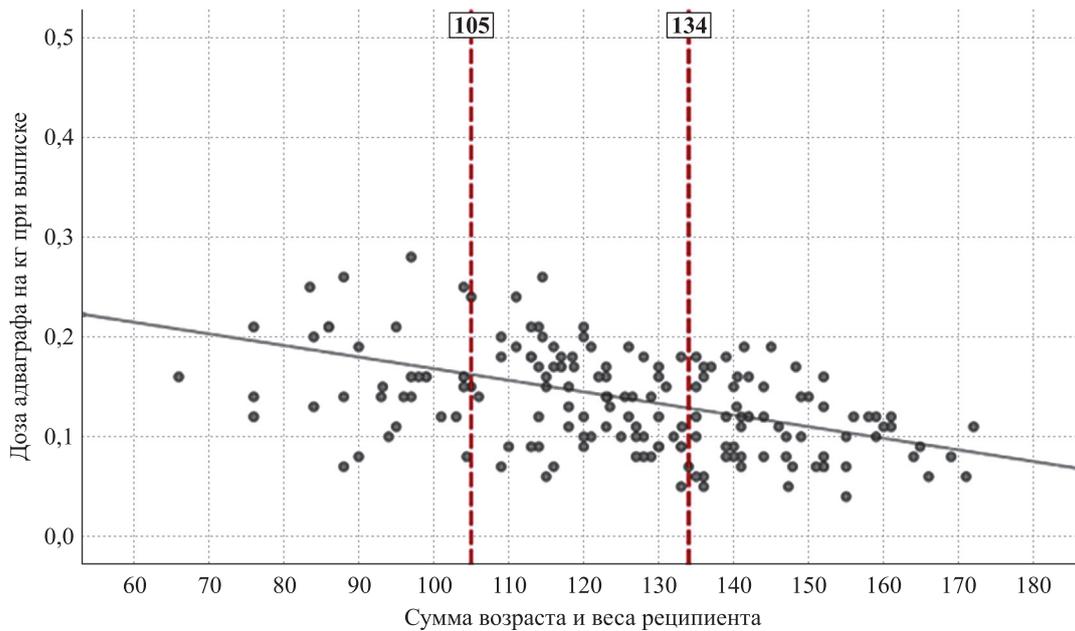


Рис. 1. Зависимость дозы такролимуса пролонгированного действия от суммы возраста и веса реципиента (линейная регрессия)

Fig. 1. Dependence of extended-release tacrolimus dose on the sum of recipient age and weight (linear regression)

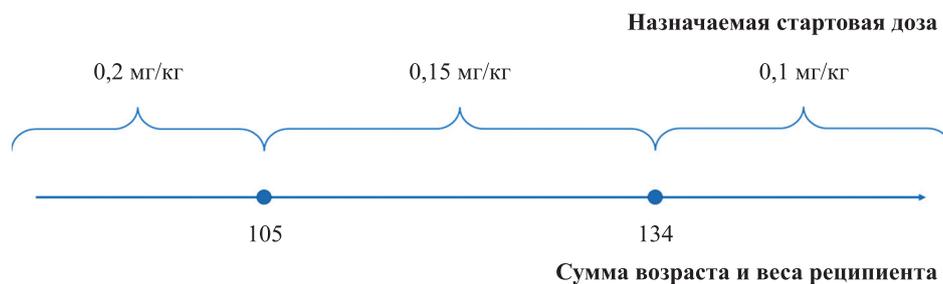


Рис. 2. Персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия по сумме возраста и веса реципиента

Fig. 2. Personalized protocol for extended-release tacrolimus based on the sum of recipient age and weight

8 (IQR: 7–11) сут, в контрольной – 15 (IQR: 9–15) сут ($p = 0,016$). Длительность госпитализации в группе применения персонализированного протокола была также статистически значимо ниже: 13 (IQR: 8–19) койко-дней против 19 (IQR: 15–24) койко-дней ($p = 0,033$). Результаты исследования эффективности и безопасности применения разработанного персонализированного протокола в сравнении со стандартным протоколом назначения такролимуса пролонгированного действия до и после псевдорандомизации представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нефротоксичность такролимуса является одной из важнейших проблем иммуносупрессивной терапии реципиентов почечного трансплантата и побуждает исследователей и клиницистов постоянно искать методы, позволяющие снизить риск ее развития. Острая нефротоксичность, развивающаяся в первую неделю после трансплантации на фоне повышения концентрации CNI, может являться одной из основных причин отсутствия немедленной функции почечного трансплантата. С другой стороны, иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода, что требует назначения более высоких доз и поддержания более высоких концентраций ингибиторов кальциневрина, чем в отдаленном периоде. Поэтому главной задачей при назначении иммуносупрессивной терапии

в этот период является соблюдение баланса между адекватной профилактикой острого отторжения и минимизацией риска развития побочных эффектов.

Для решения данной задачи многими авторами предлагаются различные стратегии снижения нагрузки ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде. Одной из них является назначение низких доз такролимуса (с достижением целевой концентрации в пределах 3–8 нг/мл) в комбинации с ингибиторами mTOR сразу после трансплантации [10–12]. По моему мнению, включение этих препаратов в иммуносупрессивные схемы отдаленного послеоперационного периода для снижения эффекта нефротоксичности CNI в ряде случаев безусловно оправдано, однако в первые дни после трансплантации использование ингибиторов mTOR может быть связано с повышенным риском ранних инфекционных осложнений. Еще одной стратегией может быть отсроченный прием такролимуса, когда он назначается на 4–7-е сутки после трансплантации. В ряде отечественных [13] и зарубежных [14] исследований было установлено, что использование отсроченного приема такролимуса приводит к повышению отдаленной выживаемости почечных трансплантатов, однако статистически значимого влияния на улучшение начальной функции трансплантата не демонстрируется. При этом, по данным одних авторов, отсроченное назначение такролимуса на 4–7-е сут не приводит к повышению частоты разви-

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов применения стандартного и персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки

Comparative analysis of the outcomes of standard and personalized dosing protocols for extended-release tacrolimus after kidney transplantation

Показатель	До PSM			После PSM		
	I группа «Стандартный протокол ИС» n = 228	II группа «Персонали- зированный протокол ИС» n = 75	p	I группа «Стандартный протокол ИС» n = 38	II группа «Персонали- зированный протокол ИС» n = 38	p
ИМТ донора, кг/м ²	26,0 (IQR: 24,2–30,0)	31,5 (IQR: 27,4–34,0)	0,03	28,0 (IQR: 22,5–30,0)	29,5 (IQR: 21,5–31,0)	0,745
Время холодовой консервации, мин	625 (IQR: 515–740)	710 (IQR: 640–780)	0,015	650 (IQR: 620–660)	660 (IQR: 620–670)	0,612
Гипериммуносупрессия (C ₀ такролимуса >15 нг/мл)	199 (87,5%)	26 (34,7%)	<0,001	34 (89,5%)	15 (39,5%)	<0,001
Острое отторжение трансплантата в первый месяц после АТПП	0	0	1	0	0	1
Инфекционные осложнения в первый месяц после АТПП	29 (12,7%)	4 (5,3%)	0,088	6 (15,8%)	1 (2,6%)	0,108
ОФПТ	58 (25,4%)	17 (22,7%)	0,629	12 (31,6%)	4 (10,5%)	0,047
Медиана длительности ОФПТ, сут	13 (IQR: 8–16)	14 (IQR: 6–16)	0,238	15 (IQR: 9–15)	8 (IQR: 7–11)	0,016
Медиана длительности госпитализации, к/д	16 (IQR: 12–19)	15 (IQR: 10–21)	0,512	19 (IQR: 15–24)	13 (IQR: 8–19)	0,033

тия острого отторжения [13, 14], по другим данным – риск отторжения значительно повышается [15]. Таким образом, безопасность и эффективность данной стратегии профилактики острой нефротоксичности в раннем послеоперационном периоде, по нашему мнению, сомнительна и требует проведения большего количества исследований.

Как уже отмечалось, первые недели после трансплантации являются наиболее критичным периодом, поскольку иммунный ответ реципиента на аллографт выражен максимально. Избыточная минимизация иммуносупрессии может быть связана с неопозволительным риском стероид-резистентного отторжения и ранней потери трансплантата. Необходимо отметить, что в нашем исследовании ни у одного из реципиентов почечного трансплантата не было зафиксировано острого отторжения в раннем послеоперационном периоде. Это, вероятнее всего, объясняется тем, что использование стандартного протокола назначения пролонгированного такролимуса в 87,5% случаев приводило к «смещению баланса» в сторону гипериммуносупрессии, что также ухудшало непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки. В ходе разработки персонализированного протокола нами было выявлено, что стартовая доза такролимуса 0,2 мг/кг, которая стандартно назначалась всем больным непосредственно перед операцией, в действительности необходима менее чем 25% пациентов. Половине пациентов требовалась доза в пределах 0,1–0,2 мг/кг, и 17% – менее 0,1 мг/кг. В нашем исследовании была выявлена статистически значимая закономерность: чем выше возраст и вес реципиента, тем в меньшей дозе такролимуса он нуждается ($p = -0,706$, $p = 0,0023$). Эти показатели так или иначе могут быть связаны с интенсивностью обменных процессов в печени, где и метаболизируется такролимус.

Более подробное изучение генетических особенностей ферментной системы цитохрома р450, вероятно, могло бы способствовать определению более точной стартовой дозы препарата. Как в отечественной, так и в мировой литературе есть работы, демонстрирующие эффективность генотипирования полиморфизма СYP3A5 у кандидатов на трансплантацию для наиболее точного подбора дозировки такролимуса после пересадки [16–19]. По данным Shuker (2016) и других авторов, СYP3A5-экспрессорам для достижения целевой концентрации требуется доза, которая примерно на 50% выше, чем у большинства [20, 21]. В то же время, несмотря на перспективность определения генотипа СYP3A5 у пациента перед трансплантацией почки для последующего расчета стартовой дозы такролимуса, на данный момент этот протокол не может стать стандартом для большинства центров трансплантации. Медицинскую и экономическую эффективность данной стратегии

еще предстоит обосновать и доказать дальнейшими исследованиями.

Внедрение разработанного персонализированного алгоритма назначения пролонгированного такролимуса в клиническую практику привело к достоверному снижению частоты гипериммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде практически в 2,5 раза ($p < 0,001$), однако эпизоды повышения концентрации такролимуса (>15 нг/мл) все же фиксировались у значимой доли реципиентов. Очевидно, возраст и вес реципиента – не единственные факторы, способные влиять на необходимую для достижения целевой концентрации дозу препарата, и в 34,7% наблюдений назначенная доза оказалась несколько выше действительно необходимой. Но тем не менее нами было выявлено значительное улучшение ранней функции трансплантата, что выражалось статистически значимым снижением частоты и продолжительности ОФПТ ($p = 0,047$ и $p = 0,016$), а также длительности госпитализации ($p = 0,033$) в сравнимых по основным характеристикам группах. Снижение нагрузки СNI также привело к снижению риска ранних инфекционных осложнений, однако лишь с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,088$). Вероятно, это связано с недостаточным количеством наблюдений. В то же время важно отметить, что использование нового протокола не привело к повышению частоты гипоиммуносупрессии и острого отторжения. Нами также было выявлено значительное улучшение ранней функции трансплантата, что выражалось статистически значимым снижением частоты и продолжительности ОФПТ ($p = 0,047$ и $p = 0,016$), а также длительности госпитализации ($p = 0,033$).

Таким образом, назначение стартовой дозы пролонгированного такролимуса по разработанному нами протоколу на основании индивидуальных характеристик пациента – возраста и массы тела – позволяет как обеспечить адекватную иммуносупрессию и минимизировать риск отторжения, так и снизить бремя острой нефротоксичности и других побочных эффектов ингибиторов кальциневрина в раннем посттрансплантационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный персонализированный протокол назначения пролонгированной формы такролимуса пациентам после трансплантации почки позволяет достичь рекомендованных для раннего послеоперационного периода целевых концентраций препарата с низким риском развития гипоиммуносупрессии и ассоциированного с ним острого отторжения трансплантата при достоверно меньшей частоте развития гипериммуносупрессии ($p < 0,001$).

2. Внедрение персонализированного протокола в клиническую практику трансплантации почки позволило достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата с 31,6% до 10,5% ($p = 0,047$) в сравнимых по основным факторам риска данного осложнения группах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018; 29 (6): 1376–1385. PMID: 30588970. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248292>.
2. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther.* 2016; 23 (3): e810–e824. PMID: 25299636. <https://doi.org/10.1097/mjt.000000000000150>.
3. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international.* 2010; 77 (4): 299–311. PMID: 19847156. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>.
4. Xia T, Zhu S, Wen Y, Gao S, Li M, Tao X et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 28 (12): 417–428. PMID: 29535503. <https://doi.org/10.2147/dddt.s149340>.
5. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018; 19 (6): 513–522. PMID: 29380698. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180129151948>.
6. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 2017; 66 (2): 167–180. PMID: 27982677. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933332>.
7. Bahl D, Haddad Z, Dato A, Qazi YA. Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019; 24 (1): 82–86. PMID: 30540574. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000604>.
8. Ro H, Jeong JC, Kong JM, Min JW, Park SK, Lee J et al. The tacrolimus metabolism affect post-transplant outcome mediating acute rejection and delayed graft function: analysis from Korean Organ Transplantation Registry data. *Transpl Int.* 2021 Jan; 34 (1): 163–174. PMID: 33098694. <https://doi.org/10.1111/tri.13777>.
9. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Makeev DA, Журавель ОС, Астапович СА. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология.* 2022; 14 (3): 265–277. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022; 14 (3): 265–277. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>.
10. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, Rovas A, Dahmen M, Bautz J et al. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019; 8 (10): 1586. PMID: 31581670. <https://doi.org/10.3390/jcm8101586>.
11. El-Agroudy AE, Alarrayed SM, Al-Ghareeb SM, Farid E, Alhelow H, Abdulla S. Efficacy and safety of early tacrolimus conversion to sirolimus after kidney transplantation: Long-term results of a prospective randomized study. *Indian J Nephrol.* 2017; 27 (1): 28–36. PMID: 28182044. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.176146>.
12. Ульянкина ИВ, Резник ОН, Мойсюк ЯГ. Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 11 (4): 103–109. Ulyankina IV, Reznik ON, Moysyuk YG. The use of everolimus in kidney transplantation from expanded criteria donors. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2009; 11 (4): 103–109. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-4-103-109>.
13. Галеев ШИР, Галеев РХ, Хасанова МИ, Готье СВ. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (2): 44–52. Galeev SR, Galeev RK, Khasanova MI, Gautier SV. Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 44–52. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-44-52>.
14. Ghadimi M, Dashti-Khavidaki S, Khatami MR, Mahdavi-Mazdeh M, Gatmiri M, Minoos FS et al. Comparing the effect of immediate versus delayed initiation of tacrolimus on delayed graft function in Kidney transplant recipients: A randomized open-label clinical trial. *J Res Pharm Pract.* 2018; 7 (2): 69–76. PMID: 30050959. https://doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_17_90.
15. Liu Y, Liu H, Shen Y, Chen Y, Cheng Y. Delayed initiation of tacrolimus is safe and effective in renal transplant recipients with delayed and slow graft function. *Transplant Proc.* 2018; 50 (8): 2368–2370. PMID: 30316359. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.101>.
16. Jacobson PA, Schladt D, Israni A, Oetting WS, Lin YC, Leduc R et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium. *Transplantation.* 2012; 93 (6): 624–631. PMID: 22334041. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182461288>.

17. Рузибакиева МР, Арипова ТУ, Хаджибаев ФА, Шарипова ВХ, Азизова ЗШ. Применение генотипирования полиморфизма сур3а5 для корректировки дозы такролимуса при трансплантации почки. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13 (2-1): 499–502. Ruzibakieva MR, Aripova TU, Khadzhibaev FA, Sharipova VH, Azizova ZS. Application of genotyping сур3а5 polymorphism for correcting dose of tacrolimus in kidney transplantation. *Russian journal of immunology*. 2019; 13 (2-1): 499–502. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.31857/S102872210006944-3>.
18. Andrews LM, Hesselink DA, van Gelder T, Koch BCP, Cornelissen EAM, Brüggemann RJM et al. A population pharmacokinetic model to predict the individual starting dose of tacrolimus following pediatric renal transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57 (4): 475–489. PMID: 28681225. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0567-8>.
19. Sallustio BC, Noll BD, Hu R, Barratt DT, Tuke J, Collier JK et al. Tacrolimus dose, blood concentrations and acute nephrotoxicity, but not CYP3A5/ABCB1 genetics, are associated with allograft tacrolimus concentrations in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87 (10): 3901–3909. PMID: 33646566. <https://doi.org/10.1111/bcp.14806>.
20. Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, Clahsen-van Groningen MC, Damman J, Baan CC et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16 (7): 2085–2096. PMID: 26714287. <https://doi.org/10.1111/ajt.13691>.
21. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W. et al. Supplemental Material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (1): 19–24. PMID: 25801146. <https://doi.org/10.1002/cpt.113>.

Статья поступила в редакцию 17.01.2023 г.
The article was submitted to the journal on 17.01.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-62-67

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ОРГАНОВ ПО ИТОГАМ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВЫХ РОССИЙСКИХ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ИГР

Т.Ю. Шелехова¹, Е.Е. Ачкасов¹, И.А. Лазарева¹, Ю.А. Крумкачева¹, А.А. Сунгатулина²,
С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

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

Цель: оценить роль физической активности (на спортивных играх) в повышении качества жизни людей после трансплантации органов. **Материалы и методы.** Анализированы результаты обследования 42 совершеннолетних реципиентов легких, сердца, почки и печени, а также пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (средний возраст – $42,6 \pm 12,09$ года) – участников Первых Российских трансплантационных игр. С помощью неспецифического опросника SF-36 было оценено качество жизни реципиентов. **Результаты.** После трансплантации солидных органов опрошиваемые пациенты ответили, что стараются вести активный образ жизни, заниматься доступными видами физической культуры, участвовать в проводимых спортивных мероприятиях для реципиентов органов. Оценка качества жизни по шкалам опросника SF-36 показала, что у всех участников отмечаются высокие показатели в шкалах физического и психологического компонента, что связано с регулярными занятиями физической культурой и спортом. **Заключение.** Показано, что физические упражнения и активное участие в спортивных мероприятиях являются важной составляющей в социализации и реабилитации реципиентов органов, а также позволяют улучшить их психологический и физический компоненты качества жизни.

Ключевые слова: трансплантация, физическая реабилитация, физкультура, диализ, качество жизни, ЛФК, периоды медико-социальной реабилитации, спорт.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF ORGAN RECIPIENTS BASED ON THE RESULTS OF THE FIRST RUSSIAN TRANSPLANT GAMES

T.Yu. Shelekhova¹, E.E. Achkasov¹, I.A. Lazareva¹, Yu.A. Krumkacheva¹, A.A. Sungatulina²,
S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to evaluate the role of physical activity (at sports games) in improving the quality of life of organ recipients. **Materials and methods.** We examined 42 adult lung, heart, kidney and liver recipients, and patients undergoing renal replacement therapy (mean age 42.6 ± 12.09 years) – participants of the First Russian Transplant Games. The results were analyzed. Quality of life of the recipients was assessed using the nonspecific SF-36 questionnaire. **Results.** After solid organ transplantation, the interviewed recipients answered that they try to lead an active lifestyle, to engage in accessible physical activities, and to participate in sports events intended for organ recipients. Assessment of the quality of life according to the SF-36 questionnaire showed that all the participants had high scores in terms of the physical and psychological component, which is associated with regular physical

Для корреспонденции: Шелехова Татьяна Юрьевна. Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 9.
Тел. (926) 358-27-94. E-mail: shelekhova_t_yu@staff.sechenov.ru

Corresponding author: Tatyana Shelekhova. Address: 2, building 9, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation.
Phone: (926)358-27-94. E-mail: shelekhova_t_yu@staff.sechenov.ru

training and sports. **Conclusion.** Physical exercise and active participation in sports activities are an important component in the socialization and rehabilitation of organ recipients. These two factors also improve the psychological and physical components of the quality of life of the recipients.

Keywords: transplantation, physical rehabilitation, physical exercise, dialysis, quality of life, exercise therapy, periods of medical and social rehabilitation, sports.

ВВЕДЕНИЕ

Физическая активность играет важную роль в формировании физического и психологического здоровья человека. Активный образ жизни снижает риск развития социально значимых заболеваний: диабета II типа, рака, гипертонической болезни, а также благотворно влияет на качество жизни, как здоровых людей, так и реципиентов органов и пациентов на заместительной почечной терапии [1–5].

Спортивные соревнования, игры, фестивали среди пациентов с трансплантированными органами организуются с целью популяризации физической культуры и спорта, способствуют информированности общества и популяризации возможностей трансплантации и донорства органов [6]. Люди, которым были проведены операции по пересадке донорских органов, после реабилитации могут вновь демонстрировать высокие результаты физического и ментального здоровья [7].

После трансплантации органа можно вести активный образ жизни, заниматься физической культурой и спортом, о чем свидетельствует проведение различных спортивных мероприятий среди людей с пересаженными органами. Так, всемирные игры у людей с трансплантированными органами проводятся с 1978 года, и в них принимают участие и пациенты из России [8, 9].

В России с 2011-го по 2016 г. проводилась общественная благотворительная акция «Люди ради лю-

дей» (рис. 1), в рамках которой прошел футбольный матч среди пациентов, врачей, публичных личностей с целью привлечения общества к проблеме органного донорства в России [10]. Но с тех пор систематических спортивных соревнований для людей с трансплантированными органами в нашей стране не проводилось.

Благодаря организаторам проекта (НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, Межрегиональная общественная организация нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА», РНИМУ имени Н.И. Пирогова и Межрегиональная благотворительная общественная организация «Своя атмосфера») в Москве с 29 по 31 июля 2022 года были проведены Первые Всероссийские трансплантационные игры, в которых приняли участие более 70 реципиентов со всех регионов страны. Участники соревновались в следующих видах спорта: бег, футбол, баскетбол, волейбол, теннис, бадминтон, плавание, дартс, скандинавская ходьба, шахматы [11]. В перерывах между состязаниями для участников были проведены мастер-классы по йоге, боулингу, танцам. Пациенты не только соревновались в различных спортивных дисциплинах, но и выступали в роли тренеров, так, например, тренировку по фитнес-танцу «зумба» провела преподаватель, которая является пациенткой, находящейся на заместительной почечной терапии.



Рис. 1. Общественная благотворительная акция «Люди ради людей»

Fig. 1. Public charity event «People for People's Sake»

Все участники соревнований отметили, что такие спортивные мероприятия помогают сплотиться, встретиться со знакомыми, с которыми общались только онлайн, найти новых друзей, поддержку в лице пациентов, врачей, волонтеров, организаторов, попробовать себя в разных видах спорта и активностях, посетить новый регион или страну, стать примером для людей, которые не решаются на трансплантацию. Жизнь пациентов после трансплантации может снова быть полноценной, полной стремлений и радостей побед, в том числе и над собой (рис. 2).

Качество жизни больных с трансплантированными органами зависит как от особенностей течения самой болезни, так и от типа заместительной почечной терапии. Важным критерием оценки заболеваемости и смертности, а также здоровья населения является определение связи между качеством жизни и здоровьем пациентов [12, 13]. С помощью анкет, в которых представлены физические, эмоциональные, ментальные, социальные и поведенческие компоненты, можно выявить и стандартизировать показатели качества жизни исследуемых [14]. Именно анализ качества жизни пациента предоставляет полную картину о психосоциальном и физическом воздействии трансплантации органов и заместительной почечной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В спортивных соревнованиях приняли участие 70 совершеннолетних реципиентов легких, сердца, почки и печени, а также пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии, из 18 регионов Российской Федерации (Волгоградская область, Свердловская область, Республика Татарстан, Калининград, Омская область, Москва и Московская область, Республика Бурятия и другие). Все участ-

ники перед соревнованиями прошли профессиональный осмотр врачом, предоставили анализы и заключение врача об удовлетворительной функции трансплантата. Во время проведения соревнований нежелательных реакций не отмечалось. Было проведено анкетирование 42 участников Первых Российских трансплантационных игр, перенесших трансплантацию органов, и пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. На момент проведения соревнований у реципиентов прошло различное время после оперативного лечения: минимально – 6 месяцев и максимально – 18–19 лет после трансплантации, сроки заместительной почечной терапии составили минимально 3 года, максимально – 19 лет. Участникам по желанию было предложено проведение опроса по разработанной нами анкете и тестирование качества жизни с помощью опросника SF-36. Качество жизни (физический и психический компонент) оценивалось по 8 шкалам, которые имели балльную систему (от 0 до 100 баллов): физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФФ), интенсивности боли (ИБ), общего состояния здоровья (ОЗ), психического здоровья (ПЗ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭФ), социального функционирования (СФ), жизненной активности (ЖА).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы анкеты 42 участников спортивных соревнований различного возраста: от 19 до 70 лет (средний возраст – $42,6 \pm 12,09$), перенесших трансплантацию различных органов, и пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (табл.).



Рис. 2. Коллективная фотография победителей Первых трансплантационных игр (2022 год)

Fig. 2. Group photo of winners of the First Transplant Games (2022)

В анкетировании приняли участие 7 реципиентов сердца (5 мужчин и 2 женщины), 3 реципиента печени (1 мужчина и 2 женщины), 2 реципиента легких (женщины), 23 реципиента почки (9 мужчин и 14 женщин), в т. ч. 3 женщины после повторной трансплантации почки, и 7 пациентов (3 мужчины и 4 женщины), проходящих заместительную почечную терапию (гемодиализ).

В спортивных играх приняли участие пациенты, ведущие наиболее активный образ жизни, как до заболевания, так и после оперативного лечения. Из 42 опрошенных участников только 6 человек до болезни не занимались физической культурой, остальные вели активный образ жизни, занимались футболом, мини-футболом, борьбой, легкой атлетикой, спортивными танцами, плаванием, волейболом и другими видами любительского спорта. Среди них 7 человек профессионально занимались спортом и имели спортивные разряды: 2-й юношеский разряд по лыжным гонкам и легкой атлетике, 2-й взрослый разряд по волейболу, кандидат в мастера спорта по акробатике и биатлону, мастер спорта по велосипедному спорту, чемпион по мини-футболу Республики Татарстан в 2002 году.

После пересадки солидного органа все исследуемые пациенты старались вести активный образ жизни, заниматься умеренной физической нагрузкой, участвовать в спортивных мероприятиях для пациентов с трансплантированными органами. Так, один из реципиентов участвовал во Всемирных играх для людей с трансплантированными органами в 2017, 2018, 2019 годах, группа пациентов в 2022 году приняла участие в традиционном самом массовом забеге страны на 10 и 42 км – Московском марафоне (рис. 3).

Реципиенты донорских органов относятся к группе риска развития многих заболеваний, поэтому особое внимание было уделено выявлению факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются одной из ведущих причин смертности среди этой категории пациентов [12].

Таблица

Распределение участников соревнований по полу, возрасту и виду трансплантированного органа (n = 42)

Distribution of contestants by sex, age and transplanted organ (n = 42)

Возраст, пол	Трансплантированный орган					Заместительная почечная терапия	Итого
	сердце	печень	легкие	почка	ретрансплантация почки		
19	м			1			1
	ж			1			1
20–29	м	1		1			2
	ж		1	1			2
30–39	м	2		4		2	8
	ж			1	1	2	6
40–49	м	1		2		1	4
	ж	2	1	1	3	2	9
50–59	м			1			1
	ж			3	1		4
60–69	м		1				1
	ж				2		2
70	м	1					1
	ж						0
Итого		7	3	2	20	3	42



Рис. 3. Коллективное фото участников (пациентов и врачей) Московского марафона (2022 год)

Fig. 3. Group photo of participants (patients and doctors) of the Moscow marathon (2022)

Все участники соревнований не имеют вредной привычки – курения, только 2 человека признались в эпизодических нарушениях.

Исследуемые пациенты придерживаются врачебных рекомендаций по питанию, контролируют массу тела. На рис. 4 и 5 представлены характеристики состояния пациентов по индексу массы тела (ИМТ) у мужчин и женщин.

Так, нормальный ИМТ выявлен у 68,4% (n = 13) мужчин и 39,1% (n = 9) женщин, избыточная масса тела определена у 26,3% (n = 5) мужчин и 20,1% (n = 6) женщин, пониженное питание имели 5,3% (n = 1) мужчин и 17,4% (n = 4) женщин, а гипотрофия 1-й степени встретилась у 17,4% (n = 4) женщин.

Проведенное нами исследование выявило определенные закономерности: оценка качества жизни по шкалам опросника SF-36 показала, что у всех участников отмечаются высокие показатели в шкалах общего здоровья, жизненной активности и пси-

хического здоровья. Высокие показатели в шкалах «физическое функционирование» (85,5%), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (78,9%) и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (84,5%), что связано с регулярными занятиями физкультурой и спортом (рис. 6).

Все участники соревнований высказались о необходимости и важности проведения спортивных мероприятий для людей с трансплантированными органами. На вопросы анкеты «Как Вы считаете, вам нужно заниматься спортом и физкультурой?», «Нужно ли развивать спортивное сообщество среди лиц с трансплантированными органами?», «Нужны ли спортивные игры для лиц с трансплантированными органами в России?», «Вы хотели бы участвовать во Всемирных спортивных играх для людей с трансплантированными органами?» 100% опрошенных пациентов ответили положительно.



Рис. 4. Характеристика состояния питания по ИМТ у мужчин (n = 19)

Fig. 4. Characteristics of nutritional status by BMI in men (n = 19)

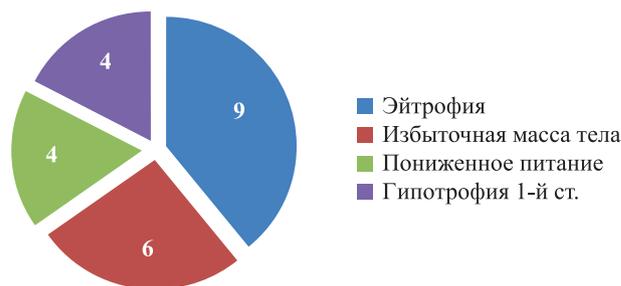


Рис. 5. Характеристика состояния питания по ИМТ у женщин (n = 23)

Fig. 5. Characteristics of nutritional status by BMI in women (n = 23)

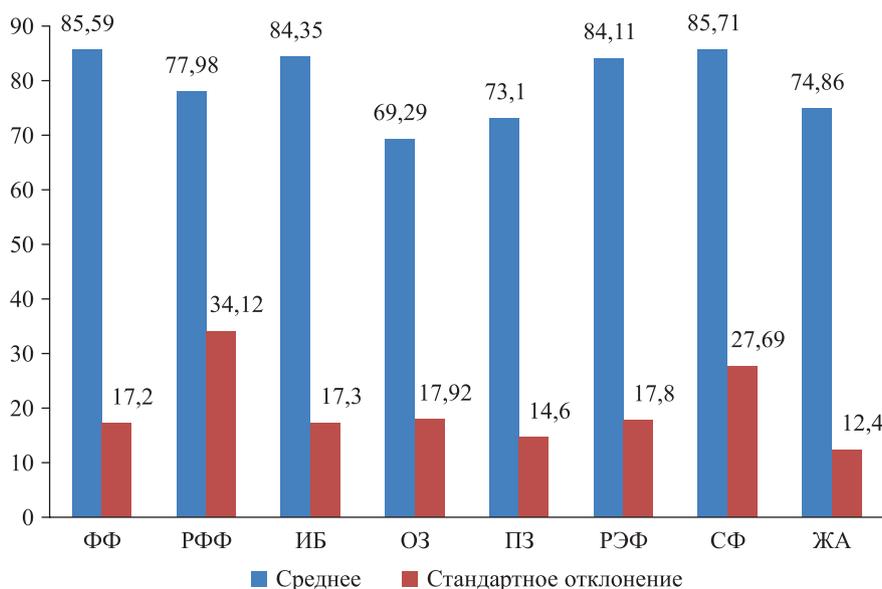


Рис. 6. Показатели качества жизни участников спортивных игр по данным опросника SF-36

Fig. 6. Indicators of the quality of life of participants in sports games according to the SF-36 questionnaire

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования отмечаются высокие показатели физического и психического состояния реципиентов – участников Первых Российских трансплантационных игр. В ходе исследования каждый участник прошел профессиональный осмотр врача спортивной медицины, и были даны рекомендации по физической активности реципиентам – участникам соревнований.

Таким образом, занятия физкультурой и спортом могут способствовать улучшению качества жизни в психологической и физической областях, положительно влияя на снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний реципиентов солидных органов.

По итогам опроса было принято решение о проведении Вторых Российских трансплантационных игр, которые пройдут в Москве 27–30 июля 2023 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Burra P, De Bona M, Germani G, Canova D, Masier A, Tomat S, Senzolo M.* The Concept of Quality of Life in Organ Transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2285–2287. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.013.
2. *Wright Pinson C, Feurer Irene D, Payne Jerita L, Wise Paul E, Shannon S, Theodore S.* Health-Related Quality of Life After Different Types of Solid Organ Transplantation. *Ann Surg.* 2000 Oct; 232 (4): 597–607. PMID: 10998658. PMCID: PMC1421192.
3. *Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, Kahlmeier S.* Lancet Physical Activity Series Working Group: The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet.* 2012; 380: 294–305. PMID: 22818941. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60898-8.
4. *Zelle DM.* The role of diet and physical activity in post-transplant weight gain after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013; 27: E484–E490. PMID: 23758229. doi: 10.1111/ctr.12149.
5. *Masala D, Mannocci A, Unim B, Del Cimmuto A, Turchetta F, Gatto G et al.* Quality of life and physical activity in liver transplantation patients: results of a case-control study in Italy. *Transplant Proc.* 2012; 44: 1346–1350. PMID: 22664013. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.123.
6. *Mazzoni D, Cicognani E, Mosconi G, Totti V, Roi GS, Trerotola M, Nanni Costa A.* Sport Activity and Health-Related Quality of Life After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2014. PMID: 25242758. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.049.
7. *Patcai JT, Disotto-Monastero PM, Gomez M, Adcock LE.* Inpatient rehabilitation outcomes in solid organ transplantation: Results of a unique partnership between the rehabilitation hospital and the multi-organ transplant unit in an acute hospital. *Open Journal of Therapy and Rehabilitation.* 2013; 1 (2): 52–61. doi: 10.4236/ojtr.2013.12009.
8. *Slapak M.* The effect of The Word Transplant Games on transplant rates in five continents. *Ann Transplant.* 2004; 9 (1): 46–50. PMID: 15478890.
9. The history of the games. World Transplant Games Federation. URL: <https://wtgf.org/history/> (updated: 19.03.2017).
10. https://www.transpl.ru/about/press-center/lyudi_radi_lyudej_pod_takim_nazvaniem_sostoyalas_obwestvennaya_akciya_i_tovariweskiy_futbolnyj_match_na_stadi-one_luzhniki_v_podd/?sphrase_id=7710.
11. https://www.transpl.ru/about/press-center/pervye-vse-rossiyskie-transplantatsionnye-igry/?sphrase_id=7712.
12. <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>.
13. *Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, de Greef MHG, Gans ROB, van der Heide JJH et al.* Low Physical Activity and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Renal Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr; 6 (4): 898–905. doi: 10.2215/CJN.03340410.
14. *Lowers S.* Physical Therapy Considerations for Outpatient Treatment, Pre- and Post-Transplant. *Rehabilitation for Solid Organ Transplant.* 2013. Available at: <http://cardiopt.org/csm2013/Rehab-after-solid-organ-transplant.pdf>.

Статья поступила в редакцию 22.02.2023 г.

The article was submitted to the journal on 22.02.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-68-76

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ β -БЛОКАТОРЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АСЦИТОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ЛИСТ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.Л. Коробка^{1, 2}, В.Д. Пасечников³, Р.В. Коробка^{1, 2}, Е.С. Пак^{1, 2}, А.М. Шаповалов¹, Д.В. Пасечников³

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: определение эффективности неселективных β -блокаторов в первичной профилактике пищеводных кровотечений и оценка их влияния на выживаемость пациентов с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование пациентов с циррозом печени, с выраженными формами асцита и развитием варикозных узлов пищевода, не имевших эпизодов кровотечений до включения в лист ожидания трансплантации печени. Первичная профилактика кровотечений из варикозных узлов пищевода включала использование неселективных β -блокаторов ($n = 97$, первая группа), у других пациентов терапия этими препаратами не проводилась ($n = 91$, вторая группа). **Результаты.** Не было отмечено значимых различий между группами по клиническим, лабораторным и демографическим параметрам, показателям MELD и классам цирроза Child–Turcotte–Pugh. Группы пациентов, включенных в исследование, не имели значимых различий в частоте варикозных узлов среднего и большого размера и частоте выраженных форм асцита. Частота развития кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных без проведения этой терапии (52,6 и 95,6% соответственно, $p = 0,0001$). Выживаемость пациентов была достоверно выше в группе больных, получавших неселективные β -блокаторы, чем в группе больных без данной терапии (40,2 и 4,4% соответственно, $p = 0,0001$). **Заключение.** Использование в терапии неселективных β -блокаторов является эффективным методом первичной профилактики кровотечений из варикозных узлов пищевода, обеспечивая сохранение жизни и предупреждение выбывания пациентов с асцитом из листа ожидания трансплантации печени.

Ключевые слова: лист ожидания трансплантации печени, асцит, кровотечения, неселективные β -блокаторы.

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

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

NONSELECTIVE BETA-BLOCKERS IN PRIMARY PROPHYLAXIS OF ESOPHAGEAL VARICEAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ASCITES WAITLISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION

V.L. Korobka^{1, 2}, V.D. Pasechnikov³, R.V. Korobka^{1, 2}, E.S. Pak^{1, 2}, A.M. Shapovalov¹, D.V. Pasechnikov³

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 determine the efficacy of non-selective beta-blockers (NSBBs) in the primary prevention of bleeding esophageal varices and to assess their impact on the survival of patients with ascites enrolled in the liver transplant waiting list (LTWL). **Materials and methods.** We carried out a retrospective comparative study of cirrhotic patients with severe ascites and esophageal varices without bleeding before enrollment in the LTWL. Primary prophylaxis of variceal bleeding included the use of NSBBs (n = 97, group 1). These drugs were not used in the other patients (n = 91, group 2). **Results.** There were no significant differences between the groups in terms of clinical, laboratory and demographic parameters, MELD scores and Child–Turcotte–Pugh (CTP) classes for cirrhosis. Patient groups included in the study had no significant differences with respect to incidence of medium- and large-sized varices and incidence of severe ascites. Bleeding incidence was significantly lower in the NSBBs group than in the non-NSBBs group (52.6% and 95.6%, respectively, p = 0.0001). **Conclusion.** NSBBs constitute an efficacious therapy in primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding, thereby saving life and preventing delisting of patients with ascites from the LTWL.

Keywords: liver transplant waiting list, ascites, bleeding, nonselective beta-blockers.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие клинически значимой портальной гипертензии (КЗПГ) обуславливает переход цирроза печени (ЦП) от компенсированной к декомпенсированной стадии, характеризующейся развитием тяжелых осложнений: асцита, кровотечений из варикозных узлов (ВУ) пищевода и желудка, печеночной энцефалопатии (ПЭ) [1–3]. Развитие декомпенсированной стадии ЦП является показанием для включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени (ЛОТП) [1]. Несмотря на несомненные успехи ТП, характеризующиеся увеличением количества спасенных пациентов, в России, как и во всем мире, существует проблема дефицита донорского органа, и как следствие – увеличение времени ожидания ТП пациентами с декомпенсированной формой ЦП [4–6].

Увеличение сроков ожидания ТП пациентами обуславливает высокий риск летальности вследствие прогрессии КЗПГ и развивающихся осложнений, что предопределяет актуальную задачу сохранения жизни и выбывания пациентов, включенных в ЛОТП [1, 7]. Международным Консенсусом по ведению больных с КЗПГ (Baveno VII) в целях снижения летальности рекомендуется проведение первичной профилактики кровотечений посредством назначения неселективных β-блокаторов (НСББ) или эндоскопического лигирования варикозных узлов (ЭЛВУ) больным с асцитом и ВУ среднего и большого размера (≥5 мм), имеющих класс С поражения

печени по Child–Turcotte–Pugh. Эксперты Baveno VII рекомендуют использовать традиционные НСББ или карведилол для профилактики первого эпизода кровотечения у этой категории больных, резервируя место для ЭЛВУ для пациентов с непереносимостью или с наличием противопоказаний для применения β-блокаторов [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное сравнительное исследование, проведенное в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы, после получения одобрения локального этического комитета были включены 188 пациентов с декомпенсированной формой ЦП вирусной и алкогольной этиологии.

Критериями включения пациентов в исследование стали: отсутствие кровотечений из ВУ до включения в ЛОТП, наличие асцита различной степени выраженности, абстиненция, подтвержденная заключениями наркологов как минимум в течение 3 месяцев до включения в ЛОТП у пациентов с алкогольной этиологией ЦП.

Критерии исключения: пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой или другими злокачественными заболеваниями, сопровождающимися развитием асцита.

Первую группу больных составили 97 пациентов, которым проводилась первичная профилактика кровотечений из ВУ посредством назначения несе-

лтивных β -блокаторов, вторую – 91 пациент, у которых по различным причинам (непереносимость, противопоказания) эти препараты не назначались.

Первичной конечной точкой исследования стало определение эффективности неселективных β -блокаторов в первичной профилактике пищеводных кровотечений в сравниваемых группах.

Вторичной конечной точкой исследования стало исследование выживаемости пациентов в сравниваемых группах.

Демографические, клинические и лабораторные показатели были получены из непрерывно обновляющейся электронной базы данных пациентов, находившихся в ЛОТП от 1 до 36 месяцев в ожидании ТП. В случае стабильного состояния клинические и биохимические анализы крови, показатели гемостаза повторялись с 3-месячным интервалом. Проводился расчет индексов: MELD-Na [8] и Child–Turcotte–Pugh (СТР) [9, 10].

У пациентов с асцитом проводилась скринирующая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью обнаружения ВУ с высоким риском кровотечения (узлы среднего и большого размера) в соответствии с рекомендациями комитета экспертов Baveno VI, Baveno VII [1, 11] и Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (WGO) [12]. Выраженность асцита определялась по критериям экспертов International Ascites Club [13].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили при первичном обследовании пациентов и через каждые 6 месяцев ожидания ТП.

Больные первой группы получали карведилол ($n = 46$), пропранолол ($n = 36$), надолол ($n = 15$). Начальная доза карведилола – 6,25 мг/сут, максимальная доза составила 25 мг/сут; пропранолола – 40 и 240 мг/сут соответственно. Иницирующая доза надолола – 40 мг/сут, максимальная доза – 80 мг/сут. Прием НСББ сопровождался контролем количества сердцебиений и артериального давления, при снижении этих показателей доза препарата подвергалась коррекции. Пациенты обеих групп получали мочегонные средства, при резистентном к мочегонным средствам асците проводился парацентез. У пациентов с HBV- и HCV-ассоциированным ЦП проводилась противовирусная терапия нуклеозидными аналогами и комбинацией средств прямого антивирусного действия соответственно.

Анализ полученных данных был проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics (версия 23). Для проверки нормальности распределения полученных величин показателей выборок данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные с нормальным распределением величин были представлены средними арифметическими значениями (M) и стандартным отклонением

(SD). Значимость различий между сравниваемыми величинами в случае нормального распределения определялась по t -критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения величин использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна–Уитни (U -критерий), Хи-квадрат Пирсона – для сравнения независимых переменных. Количественные показатели с распределением, отличавшимся от нормального, выражались посредством медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для оценки качественных данных использовали анализ частот и долей (%). Пороговым критерием статистической значимости между сравниваемыми показателями принято значение $p < 0,05$. Эффективность первичной профилактики кровотечений из ВУ (доля пациентов без кровотечений) и выживаемость пациентов в сравниваемых группах (получавших и не получавших НСББ) определена методом Каплана–Майера с вычислением логарифмического Log-Rank (Mantel–Cox) критерия, определяющего различия между соответствующими кривыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 представлены данные демографических, клинических, лабораторных показателей, индексов (MELD-Na, СТР) в группах больных с асцитом, получавших НСББ ($n = 97$) и не принимавших эти препараты ($n = 91$) во время ожидания ТП.

Сравниваемые группы пациентов не отличались по демографическим, клиническим, лабораторным показателям и структуре этиологии ЦП. Не было отмечено значимых различий величин индекса MELD-Na и частоты классов В и С при определении тяжести цирроза печени. Пациенты обеих групп не различались по частоте асцита 2-й и 3-й степени тяжести. Сравниваемые группы не имели статистически значимых различий в частоте пищеводных ВУ среднего (2-я степень) и большого (3-я степень) размера.

Таким образом, до начала терапии сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным показателям, этиологии ЦП, выраженности тяжести поражений печени, асцита и частоте обнаружения пищеводных узлов среднего и большого размера.

Во время ожидания ТП в ЛОТП в сроки от 1,5 до 36 месяцев в сравниваемых группах кровотечения из ВУ развились у 138 пациентов. В группе больных, принимавших в течение этого периода НСББ, кровотечения из пищеводных ВУ развились у 51 человека, а в группе без проведения терапии этими препаратами – у 87 человек (52,6 и 95,6% соответственно, $p = 0,0001$). Указанные различия между

группами с терапией НСББ и без нее демонстрирует сравнительный анализ пропорции пациентов без развития кровотечений из ВУ, полученный методом Каплана–Майера с определением Log-Rank-критерия ($p = 0,0001$) – рис. 1.

За указанный период ожидания ТП умерло 145 пациентов (58 из группы получавших НСББ и 87 – без приема этих препаратов). Выживаемость пациентов (рис. 2) была достоверно выше в группе больных, получавших НСББ, чем в группе больных без применения этих препаратов (40,2 и 4,4% соответственно, $p = 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирующее течение ЦП, характеризующееся переходом заболевания из компенсированной в декомпенсированную форму, проявляющееся развитием асцита, кровотечением из ВУ и ПЭ, ассоциируется с непомерно высоким увеличением смертности [14]. В нашем исследовании выборки пациентов полностью соответствовали критериям отбора пациентов для проведения первичной профилактики кровотечений у больных с декомпенсацией ЦП, наличием асцита и отсутствием кровотечений из ВУ. В частности, консенсусы по лечению КЗПГ и

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей пациентов, получавших терапию НСББ и не получавших эти препараты (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)

Comparative characteristics of indicators of NSBB and non-NSBB patients (normal and non-normal distribution)

Показатель	НСББ (n = 97) M ± SD	Без ЭЛВУ (n = 91) M ± SD	Достоверность различий
Нормальное распределение (M ± SD)			
Возраст	49,78 ± 12,19	46,41 ± 12,89	NS
Гемоглобин, г/л	117,45 ± 24,11	114,59 ± 24,87	NS
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	3,21 ± 0,81	3,24 ± 0,75	NS
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	78,57 ± 34,91	72,45 ± 36,89	NS
Альбумин плазмы, г/л	35,19 ± 4,84	32,81 ± 4,92	NS
MELD-Na	22,01 ± 4,35	20,35 ± 5,67	NS
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
МНО	2,01 (1,57–2,52)	1,99 (1,64–2,47)	NS
Билирубин, мкмоль/л	71,5 (58,00–92,1)	68,1 (52,24–89,03)	NS
Креатинин, мкмоль/л	91,2 (64,51–123,1)	89,6 (60,8–122,5)	NS
Na, ммоль/л	132,7 (117,1–154,0)	137,7 (103,9–176,1)	NS

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

Note. NS – no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the compared parameters.

Таблица 2

Сравнительная характеристика параметров пациентов, получавших терапию НСББ и не получавших эти препараты

Comparative characteristics of parameters of NSBB and non-NSBB patients

Показатель	НСББ (n = 97) Абс. (%)	Без НСББ (n = 91) Абс. (%)	Достоверность различий
Мужской пол	57 (58,8)	52 (57,1)	NS
Вирусная этиология ЦП	57 (58,8)	53 (58,2)	NS
Алкогольная этиология ЦП	40 (41,2)	38 (41,8)	NS
Асцит, степень 2	67 (69,1)	65 (71,4)	NS
Асцит, степень 3	30 (30,9)	26 (28,6)	NS
ВУ, степень 2	62 (68,1)	63 (69,2)	NS
ВУ, степень 3	35 (31,9)	28 (30,8)	NS
СТР, класс В	7 (7,2)	8 (8,8)	NS
СТР, класс С	90 (92,8)	83 (91,2)	NS

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

Note. NS – no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the compared parameters.

ее осложнений рекомендуют проведение первичной профилактики кровотечений в целях снижения вероятности дальнейшей декомпенсации ЦП и снижения летальности у больных с асцитом и ВУ среднего и большого размера [1, 11].

К сожалению, у части пациентов данную терапию провести не удалось вследствие наличия противопоказаний или непереносимости препаратов этой группы. Известно, что у части больных с ЦП имеются абсолютные или относительные противопоказания к использованию традиционных НСББ, в частности наличие заболеваний периферических сосудов, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы [15]. В этом случае пациентам с асцитом и КЗПГ рекомендуется проведение ЭЛВУ в целях профилактики кровотечений и дальнейшей декомпенсации ЦП [1, 11]. В нашем исследовании часть пациентов отказались от использования этого интервенционного вмешательства, что послужило основанием для включения этих пациентов в группу сравнения.

Частота кровотечений в нашем исследовании оказалась значительно ниже у больных с асцитом, получавших НСББ в качестве первичной профилактики кровотечений из ВУ, чем в группе пациентов, у которых это мероприятие не проводилось. Следует подчеркнуть, что пациенты с асцитом представля-

ют собой группу больных с очень высоким риском кровотечений из ВУ и другими опасными для жизни осложнениями ЦП, поскольку имеют высокий градиент печеночного венозного давления (ГПВД) [16].

Установлено, что прием НСББ эффективен не у всех пациентов с асцитом. Так, из 452 пациентов с асцитом ответ на прием НСББ (снижение ГПВД более чем на 20% от исходного уровня) был получен только у 188 больных ЦП (42%), что обуславливало более низкие шансы на развитие кровотечений из ВУ, рефрактерного асцита, спонтанного бактериального перитонита или гепаторенального синдрома [17]. В другом исследовании Paternostro et al. [18] сообщили, что ГПВД – ответ на прием НСББ в течение 90 дней – был получен у 55,3% с ЦП и наличием ВУ. Авторы подчеркнули, что абсолютно все случаи развития кровотечений из ВУ были у ГПВД-НСББ – non-responders (non-респондеров, или не-ответчиков).

Как выявить среди пациентов тех, кто потенциально ответит на терапию НСББ, и тех, кто не ответит? «Золотым стандартом» мониторингования гемодинамического ответа на терапию НСББ и исследования тяжести ПГ является инвазивный метод определения ГПВД [11, 19]. Снижение уровня ГПВД ниже 12 мм рт. ст. или снижение этого показателя на 10% при проведении первичной профилактики кровотечений указывает на **хронический** гемодинамический от-

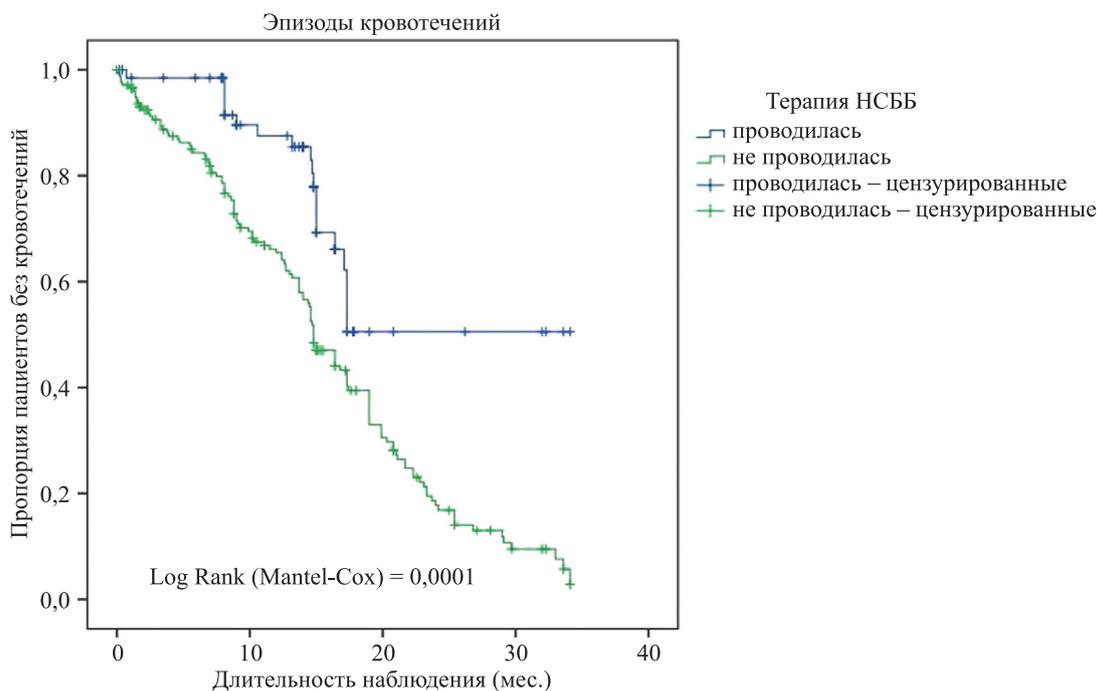


Рис. 1. Пропорция пациентов без развития кровотечений на фоне проведения терапии НСББ и в отсутствие терапии этими препаратами (метод Каплана–Майера с Log-Rank-критерием). НСББ – неселективные β-блокаторы; Log Rank (Mantel–Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения кривых, $p = 0,0001$

Fig. 1. Proportion of non-bleeding patients with and without NSBB therapy (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). НСББ – non-selective beta-blockers; Log-Rank (Mantel–Cox) test – log rank nonparametric test for comparing survival curves, $p = 0.0001$

вет на пероральный прием НСББ [20]. Однако для определения этого ответа требуется повторное инвазивное определение ГПВД, и в некоторых случаях, в промежутке между первым и вторым измерением, у пациентов развиваются кровотечения из ВУ, что затрудняет оценку хронического гемодинамического ответа на прием НСББ [21]. Альтернативно первому методу было предложено исследование **острого гемодинамического ответа** на внутривенное введение пропранолола ($\geq 10\%$ снижение уровня ГПВД), которое помогает устранить недостатки первого метода, потенциально предсказывая развитие **хронического гемодинамического ответа** на пероральный прием НСББ [22, 23].

Таким образом, исследование острого гемодинамического ответа на внутривенное введение пропранолола позволяет стратифицировать риск развития кровотечений из ВУ на раннем этапе развития ПГ при проведении единственного инвазивного исследования, снижая необходимость повторных измерений ГПВД [22, 23]. Установлено, что острый гемодинамический ответ на пропранолол при проведении первичной профилактики кровотечений из ВУ реально снижает не только развитие первого кровотечения, но и уменьшает прогрессию асцита до более тяжелых форм, развитие асцита, рефрактерного к приему мочегонных средств, снижает развитие спонтанно-

го бактериального перитонита и гепаторенального синдрома [20, 22].

Hofer et al. [24] установили, что острый гемодинамический эффект на внутривенное введение пропранолола у пациентов с ЦП и КЗПГ ассоциируется со значительным снижением риска кровотечений из ВУ и печеночной декомпенсации. Авторы подтвердили наличие различных категорий пациентов при оценке их ответа на терапию НСББ. Так, у больных с декомпенсированным ЦП острый гемодинамический эффект на пропранолол (52,8% пациентов) был связан со снижением риска развития кровотечений из ВУ при наблюдении в течение 12 месяцев (3,6% – ответившие на терапию; 15% – не ответившие, log-rank, $p = 0,038$).

К недостаткам нашего исследования следует отнести ограничение технических возможностей центра в определении ГПВД, и следовательно, отсутствие возможности проведения острого или хронического гемодинамического ответа на НСББ. В этой связи можно предположить, что значимое развитие кровотечений в группе больных, получавших НСББ в нашем исследовании, связано с наличием категории пациентов ГПВД-НСББ – non-responders.

Мы установили, что выживаемость пациентов с асцитом, получавших НСББ во время пребывания в ЛОТП, значимо выше, чем выживаемость боль-

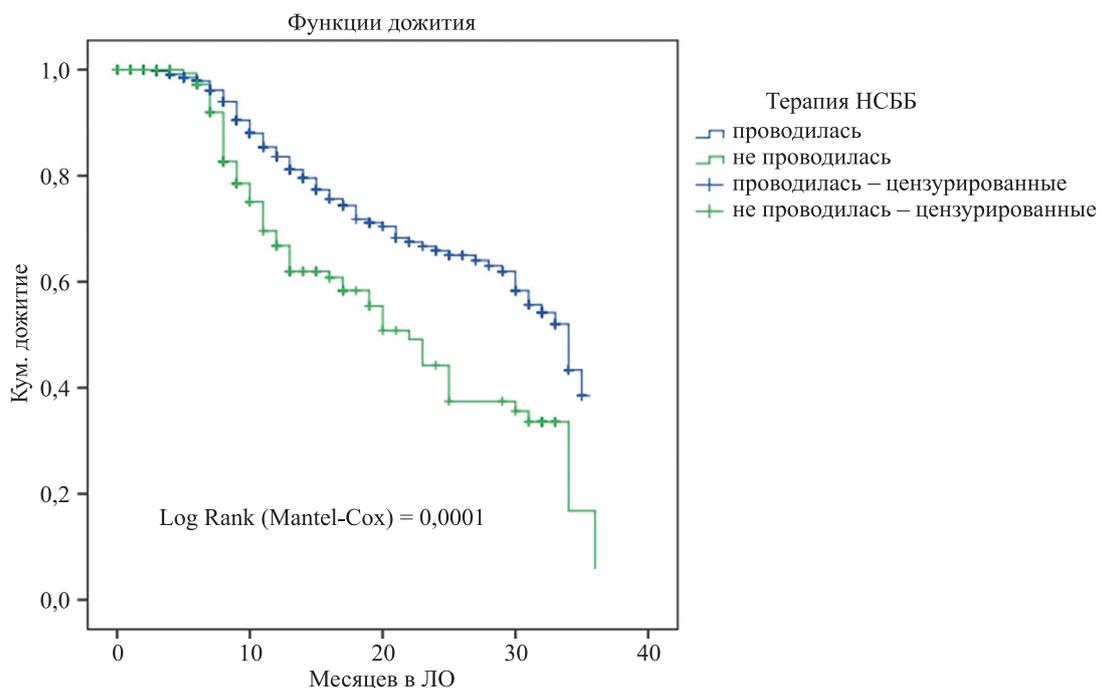


Рис. 2. Выживаемость пациентов в группах больных с проведением терапии НСББ и без проведения терапии этими препаратами (метод Каплана–Майера с Log-Rank-критерием). НСББ – неселективные β -блокаторы; Log Rank (Mantel–Cox) – логранговый непараметрический критерий, используемый для сравнения кривых, $p = 0,0001$

Fig. 2. Survival of patients in the NSBB and non-NSBB groups (Kaplan–Meier estimate with Log-Rank test). НСББ – non-selective beta-blockers; Log-Rank (Mantel–Cox) test – log rank nonparametric test for comparing survival curves, $p = 0.0001$

ных ЦП, в терапии которых отсутствовали эти препараты.

Влияние НСББ на выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП неоднозначно. Авторы, исследовавшие эту проблему, порой приходят к прямо противоположным заключениям. Так, Sersté et al. [25] установили снижение вероятности выживания пациентов с рефрактерным асцитом в течение 1 года наблюдения в группе пациентов, получавших пропранолол. Kalambokis et al. [26] провели ретроспективное исследование больных со смешанной этиологией ЦП (96 – СТР В и 75 – СТР С), включающей алкогольную, вирусную и иную этиологию, ранее не получавших НСББ. В обеих группах (получавших и не получавших НСББ) отсутствовали значимые различия при сравнении по гендерному признаку, этиологии ЦП и оценке MELD. В сравнении с не получавшими терапию НСББ в группе с СТР В, получавших эту терапию, отмечено значимо более высокое увеличение летальности в течение 2 лет наблюдения. В краткосрочном наблюдении (в сроки до 6 месяцев) отмечалось значительное увеличение летальности в группе леченных НСББ в сравнении с не получавшими эту терапию пациентами с категорией СТР С или с показателем MELD, равным 16 пунктам. Calès et al. [27] исследовали влияние НСББ на летальность, связанную с поражением печени, у пациентов с алкогольным ЦП в течение более 5 лет наблюдения. Авторы установили, что использование НСББ (пропранолола) снижает выживаемость пациентов с алкогольным ЦП, связанную с поражением печени ($MELD \geq 12$), в сравнении с пациентами, не получавшими эти препараты. В то же время выживаемость пациентов, не связанная с поражением печени, увеличивалась в сравнении с пациентами без терапии этими препаратами.

В ряде научных публикаций не отмечено влияния НСББ на выживаемость пациентов [28–30]. Так, Snoga et al. [30] стратифицировали пациентов на получавших и не получавших терапию НСББ с исследованием 24-месячной летальности в обеих группах больных. НСББ-группа и группа без НСББ имели сходную летальность пациентов через 24 месяца (32,0 и 38,5% соответственно, $p = 0,51$). Не было получено значимых различий в доле кровотечений и доле больных, умерших по причине прогрессии КЗПГ. При проведении многомерной логистической регрессии терапия НСББ не являлась предиктором 24-месячной летальности.

В значительном количестве исследований установлено повышение выживаемости пациентов при сравнении групп больных с ЦП, получавших и не получавших терапию НСББ [31–33]. В частности, Ngwa et al. [31] исследовали влияние НСББ на выживаемость пациентов, включенных в ЛОТП. Показано, что использование НСББ обуславливает краткосроч-

ную выживаемость пациентов в ЛОТП при 90-дневном ожидании ТП по сравнению с пациентами без применения этих препаратов (летальность 6% и 15% соответственно, $p = 0,03$). В то же время у больных, получавших НСББ, вдвое увеличилось количество случаев острого повреждения почек (ОПП) в сравнении с пациентами, не использовавшими НСББ (22 и 11% соответственно, $p = 0,048$). При дальнейшем наблюдении, в сроки более чем 90 дней, у 27% пациентов, прекративших прием НСББ по причине развившейся гипотензии и ОПП, произошло нарастание показателей MELD и развитие смертельного исхода ЦП. Sharma et al. [32] показали увеличение выживаемости пациентов с большими ВУ при проведении первичной профилактики кровотечений посредством НСББ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в терапии неселективных β -блокаторов является эффективным методом первичной профилактики кровотечений из варикозных узлов пищевода, обеспечивая сохранение жизни и предупреждение выбывания пациентов с асцитом из листа ожидания трансплантации печени. В качестве перспективных мероприятий, значительно улучшающих прогностический ответ при проведении первичной профилактики кровотечений, является внедрение методик селекции пациентов для назначения НСББ посредством исследования острого гемодинамического ответа на введение пропранолола при измерении ГПВД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76 (4): 959–974. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022. PMID: 35120736.
2. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022; 76 (1): 202–207. doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018. PMID: 34157322.
3. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug; 12 (4): 1150–1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021. Epub 2022 May 14. PMID: 35814522.
4. 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. doi: 10.1111/ajt.16978. PMID: 35266621.
5. Toniutto P, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P. Current challenges and future directions for liver transplantati-

- on. *Liver Int.* 2017; 37 (3): 317–327. doi.org/10.1111/liv.13255. PMID: 27634369.
6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 8–31. Gauthier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 8–31. doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31.
 7. Коробка ВЛ, Пасечников ВД, Коробка РВ, Пак ЕС, Шаповалов АМ. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с не-селективными β-блокаторами или самостоятельно в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (3): 42–50. Korobka VL, Pasechnikov VD, Korobka RV, Pak ES, Shapovalov AM. 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. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (3): 42–50. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50.
 8. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Larson JJ, Benson JT et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1952–1960. doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.017.
 9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964; 1: 1–85. PMID: 4950264.
 10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60 (8): 646–649. doi.org/10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
 11. De Franchis R. Baveno VI Faculty. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022. PMID: 26047908.
 12. Варикозное расширение вен пищевода. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации, 2013. Varicose veins of the esophagus. Practical recommendations of the World Gastroenterological Organization. [Internet, updated 2013; cited 2014 Jan]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/esophageal-varices-russian-2014.pdf>.
 13. 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; 38 (1): 258–266. doi.org/10.1053/jhep.2003.50315. PMID: 12830009.
 14. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018 Mar; 68 (3): 563–576. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.020. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111320.
 15. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Glud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 29; 10 (10): CD011510. doi: 10.1002/14651858.CD011510.pub2. PMID: 30372514; PMCID: PMC6517039.
 16. Téllez 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.
 17. Turco L, Villanueva C, La Mura V, García-Pagán JC, Reiberger T, Genescà J et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb; 18 (2): 313–327.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.050. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31176013.
 18. Paternostro R, Becker J, Hofer BS, Panagl V, Schiffke H, Simbrunner B et al. The prognostic value of HVPGr to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices. *Dig Liver Dis.* 2022 Apr; 54 (4): 500–508. doi: 10.1016/j.dld.2021.09.009. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34799282.
 19. Reiberger T, Schwabl P, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Mandorfer M. Measurement of the Hepatic Venous Pressure Gradient and Transjugular Liver Biopsy. *J Vis Exp.* 2020 Jun 18; (160). doi: 10.3791/58819. PMID: 32628153.
 20. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β-blockers. *Am J Gastroenterol.* 2012 Mar; 107 (3): 418–427. doi: 10.1038/ajg.2011.456. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334252.
 21. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006 Nov; 131 (5): 1611–1624. doi: 10.1053/j.gastro.2006.09.013. PMID: 17101332.
 22. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2009 Jul; 137 (1): 119–128. doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.048. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19344721.
 23. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009 Aug; 51 (2): 279–287. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.015. Epub 2009 May 24. PMID: 19501930.
 24. Hofer BS, Simbrunner B, Bauer DJM, Paternostro R, Schwabl P, Scheiner B et al. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022 Sep; 6 (9): 2569–2580. doi: 10.1002/

- hep4.2021. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35808889; PMCID: PMC9426394.
25. Baiges A, Hernández-Gea V. Management of Liver De-compensation in Advanced Chronic Liver Disease: Ascites, Hyponatremia, and Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin Drug Investig.* 2022 Jun; 42 (Suppl 1): 25–31. doi: 10.1007/s40261-022-01147-5. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476218; PMCID: PMC9205794.
26. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalachchi R, Kubal C, Chalasani N et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 6; 20 (1): 4. doi: 10.1186/s12876-019-1155-1. PMID: 31906860; PMCID: PMC6945622.
27. Calès P, Bertrais S, Boursier J, Fouchard I, Oberti F. SNIFF 16 group. Non-selective beta-blockers increase overall and liver mortality in alcoholic cirrhosis with MELD \geq 12 over 5 years of follow-up. *Liver Int.* 2021 Jan; 41 (1): 168–179. doi: 10.1111/liv.14674. PMID: 32979020.
28. Sarin SK, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Kumar A. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2013 Mar; 7 (1): 248–256. doi: 10.1007/s12072-012-9353-8. Epub 2012 Mar 10. PMID: 26201639.
29. De Souza AR, La Mura V, Berzigotti A, García-Pagán JC, Abraldes JG, Bosch J. Prognosis of acute variceal bleeding: Is being on beta-blockers an aggravating factor? A short-term survival analysis. *Hepatology.* 2015 Dec; 62 (6): 1840–1846. doi: 10.1002/hep.28151. Epub 2015 Oct 17. PMID: 26340692.
30. Snoga JL, Lusk KA, Attridge RT, Attridge RL. Effect of Nonselective β -Blockers on Mortality in Patients With End-Stage Cirrhosis. *Ann Pharmacother.* 2020 Apr; 54 (4): 322–330. doi: 10.1177/1060028019886529. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31701773.
31. Ngwa T, Orman E, Gomez EV, Vuppalachchi R, Kubal C, Chalasani N et al. Non-selective beta blocker use is associated with improved short-term survival in patients with cirrhosis referred for liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jan 6; 20 (1): 4. doi: 10.1186/s12876-019-1155-1. PMID: 31906860; PMCID: PMC6945622.
32. Sharma M, Singh S, Desai V, Shah VH, Kamath PS, Murad MH et al. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Hepatology.* 2019 Apr; 69 (4): 1657–1675. doi: 10.1002/hep.30220. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30125369.
33. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, Khumuckham JS, Shasthry SM, Thomas SS. Carvedilol Combined With Ivabradine Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Clinical Progression, and Survival in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul; 54 (6): 561–568. doi: 10.1097/MCG.0000000000001219. PMID: 31305281.

Статья поступила в редакцию 15.01.2023 г.
The article was submitted to the journal on 15.01.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-77-89

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО ОБХОДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СИСТЕМЫ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО ОБХОДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, Д.В. Рябцев, А.К. Солодовникова, А.С. Епремян

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

Система имплантируемого левожелудочкового обхода (LVAD) – это современный метод лечения взрослых и детей с сердечной недостаточностью в терминальной стадии. Ранние и поздние периоды после имплантации LVAD могут серьезно осложняться. Дисфункция правого желудочка (ДПЖ) по-прежнему остается одним из самых частых осложнений у пациентов с LVAD и причиной низкой постимплантационной выживаемости. Мы предполагаем, что дополнительное временное или постоянное вспомогательное устройство для правого желудочка (RVAD) является эффективным методом лечения LVAD-ассоциированного ДПЖ. В данном клиническом случае мы описываем историю болезни педиатрического пациента (14 лет) с тяжелой сердечной недостаточностью (Pedimacs Level 1) на фоне дилатационной кардиомиопатии, которому потребовалась периферическая ВА ЭКМО перед срочной имплантацией LVAD (HM3). В раннем постимплантационном (1 POD) периоде LVAD у этого пациента наблюдались гемодинамические и эхокардиографические явления остро развившейся ДПЖ, резистентной к медикаментозной терапии (инотропная/вазопрессорная поддержка, iNO) и потребовавшей механической поддержки кровообращения с помощью предоперационно имплантированного ВА ЭКМО. В сценарии LVAD-ассоциированной ДПЖ ВА ЭКМО как средство полного шунтирования сердца является нефизиологическим методом МПК, и следовательно, нежелательным. В этой клинической ситуации нашим решением было использование паракорпорального центробежного насоса для временной поддержки правых отделов сердца. Вспомогательное устройство для правого желудочка (RVAD) было собрано с использованием метода чрескожной канюляции в двух местах и модификации ранее существовавшего контура ВА ЭКМО. Для RVAD мы использовали канюлю ЭКМО, установленную ранее через бедренную вену (26 F), и добавили возвратную венозную канюлю (22 F) через правую внутреннюю яремную вену в ствол легочной артерии. Для облегчения прохождения возвратной канюли в легочную артерию мы использовали контралатеральный интродьюсер (6 F, 40 см) и проводник типа Amplatz Super Stiff под рентгенологическим контролем. Оксигенатор был удален из контура на вторые сутки RVAD. На фоне ПЖО мы отметили улучшение показателей центральной гемодинамики (снижение ДПП до 10 мм рт. ст., увеличение ЗДЛА до 14 мм рт. ст.) и объемных характеристик ПЖ и ЛЖ, что позволило оптимизировать функционирование иЛЖО (увеличение производительности до 4,2 л/мин, или 2,1 л/мин/м²). Продолжительность паракорпорального ПЖО после имплантации ЛЖО составила 7 суток при усредненной производительности 2,3 ± 0,2 л/мин. Период послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составил 15 суток. Пациент выписан из стационара на 34-е послеоперационные сутки.

Ключевые слова: правожелудочковый обход, левожелудочковый обход, сердечная недостаточность, ВА ЭКМО.

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

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

EXPERIENCE WITH PERCUTANEOUS RIGHT VENTRICULAR SUPPORT IN THE EARLY POST-LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE IMPLANTATION PERIOD (CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEWS)

V.N. Poptsov, E.A. Spirina, D.V. Ryabtsev, A.K. Solodovnikova, A.S. Epremian

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

Implantable left ventricular assist device (LVAD) is a state-of-the-art treatment for adults and children with end-stage heart failure. The early and late period after LVAD implantation can be severely complicated. Right ventricular failure (RVF) still remains a common complication after LVAD implantation. RVF is the cause of reduced post-implant survival. We suggest that an additional temporary or permanent right ventricular assist device (RVAD) is an effective treatment for LVAD-associated RVF. In this clinical case report, we describe the medical history of a pediatric patient (14 years old) with severe heart failure (PediMACS Level 1) against a background of dilated cardiomyopathy. The patient required peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) prior to urgent LVAD (HM3) implantation. In the early post-LVAD implantation (1 POD) period, the patient presented with hemodynamic and echocardiographic events of acute RVF that was resistant to drug therapy (inotropic/vasopressor support, iNO) and required mechanical circulatory support (MCS) with a preoperatively implanted VA-ECMO. In the LVAD-associated RVF scenario, VA-ECMO as a means of total cardiac bypass is a non-physiological MCS method and, therefore, undesirable. In this clinical situation, our solution was to use a paracorporeal centrifugal blood pump for temporary right heart support. A RVAD was assembled using percutaneous cannulation in two sites and a modification of the pre-existing VA-ECMO circuit. For RVAD, we used an ECMO cannula previously installed through the femoral vein (26 F) and added a reverse venous cannula (22 F) through the right internal jugular vein into the pulmonary trunk. To facilitate the passage of the return cannula into the pulmonary artery, we used a contralateral sheath (6 F, 40 cm) and an Amplatz Super Stiff guidewire under radiological control. The oxygenator was removed from the circuit on day 2 of RVAD. Central hemodynamics (reduction in right atrial pressure (RAP) to 10 mm Hg, increase in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) to 14 mm Hg), as well as right ventricular (RV) and left ventricular (LV) volume characteristics all improved. These observations allowed us to optimize the performance of the implantable LVAD (increase in flow rate to 4.2 l/min or 2.1 l/min/m²). The duration of paracorporeal RVAD after LVAD implantation was 7 days with an average flow rate of 2.3 ± 0.2 l/min. Postoperative treatment in the intensive care unit (ICU) lasted for 15 days. The patient was discharged from the hospital on postoperative day 34.

Keywords: right ventricular assist device; left ventricular assist device; heart failure; VA-ECMO.

ВВЕДЕНИЕ

Имплантируемые системы левожелудочково-го обхода (иЛЖО) в последнее десятилетие стали широко применяться не только с целью длительной механической поддержки кровообращения (МПК) перед трансплантацией сердца (ТС), но и как самостоятельный метод окончательного (финального) лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), плохо поддающейся медикаментозной коррекции [1]. Накоплен значительный опыт успешного длительного применения иЛЖО как у взрослых пациентов, так и у детей разных возрастных категорий с целью дожития до ТС, восстановления собственного сердца или пожизненной МПК [2]. Выживаемость пациентов в первые два года после имплантации ЛЖО достигла и уже статистически не отличается от выживаемости реципиентов сердца, что позволяет рассматривать применение иЛЖО как альтернативный ТС метод лечения ХСН [3].

Однако несмотря на прогресс и достижение высокой результативности, длительная МПК методом иЛЖО сопряжена с риском развития как ранних, так и поздних постимплантационных осложнений, которые способны негативно повлиять на выживаемость пациентов. Одним из таких серьезных осложнений является правожелудочковая дисфункция (ПЖД), которая может возникнуть в раннем периоде после имплантации ЛЖО и потребовать неотложных лечебных мероприятий, включая применение краткосрочной МПК различными методами правожелудочково-го обхода (ПЖО) [4]. Хронизация правожелудочковой дисфункции у пациентов с ранее имплантированным ЛЖО, плохо поддающаяся медикаментозной коррекции и сопровождаемая длительным нарушением функционирования иОЛЖ, является показанием к имплантации второго насоса с целью осуществления ПЖО и улучшения центральной и системной гемодинамики [5].

Целью данного сообщения является представление собственного опыта применения чрескожного ПЖО с целью коррекции правожелудочковой дисфункции, развившейся в раннем периоде после имплантации ЛЖО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 09.2021 г. по 11.2022 г. ЛЖО был имплантирован 16 пациентам детского возраста (<18 лет). У двух (12,5%) из 16 пациентов развилась выраженная ПЖД в раннем периоде после имплантации ЛЖО, потребовавшая применения дополнительной МПК методом паракорпорального ПЖО. В одном наблюдении подключение ПЖО произвели методом чрескожной канюляции, пример и обсуждение которого приводится в данной работе.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А.А.В., 14 лет (рост 180 см, вес 80 кг, площадь поверхности тела 2,0 м², индекс массы тела 24,7 кг/м²), поступил в НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова с клиническим диагнозом «дилатационная кардиомиопатия; относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов; тромбоэмболия нижнедолевой ветви легочной артерии неизвестной давности; синдром полиорганной недостаточности; хроническая недостаточность кровообращения (ХНК) ПБ стадии по классификации Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко, функциональный класс 4 по классификации NYHA».

На момент поступления состояние пациента расценено как критическое, что было обусловлено выраженной острой декомпенсацией ХСН с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), ведущими компонентами которой помимо нарушения насосной функции сердца являлась клинически значимая печеночно-почечная дисфункция. Учитывая нестабильность системной гемодинамики, потребность в кардиотонической терапии (допамина гидрохлорид 8 мг/кг/мин, эпинефрина гидрохлорид (адреналин) 40 нг/кг/мин), прогрессирование СПОН и метаболических нарушений, принято решение о необходимости применения краткосрочной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (пВА ЭКМО). Данные инвазивного исследования центральной гемодинамики, трансторакального эхокардиографического и лабораторного обследования пациента перед началом применения пВА ЭКМО представлены в табл. 1.

Пациенту выполнили подключение к контуру ЭКМО через канюли, установленные чрескожным пункционным методом в правую бедренную вену (венозная канюля 26 F) и правую бедренную артерию (артериальная канюля 15 F). Для профилак-

ки ишемии правой нижней конечности выполнили катетеризацию правой поверхностной бедренной артерии однопросветным катетером 15 G, соединенным через перфузионную линию (магистраль) с артериальной частью контура ВА ЭКМО. Параметры ВА ЭКМО: частота оборотов центрифужного насоса – 6600 в мин; объемная скорость кровотока – 3,3 л/мин, или 1,6 л/мин/м²; объемная скорость подачи проточного газа (sweep gaze) – 3,5 л/мин; FiO₂ проточного газа – 0,80.

Учитывая повышенный риск выполнения трансплантации сердца (ТС) на фоне высокой предтрансплантационной легочной гипертензии (ЛГ) – ТПГ 15 мм рт. ст., ЛСС 6,8 – и полиорганной дисфункции, принято решение об имплантации ЛЖО как метода длительной предтрансплантационной МПК и регресса ЛГ. С момента поступления в центр и до момента операции пациент находился на заместительной почечной терапии методом постоянной вено-венозной гемофильтрации, которая затем была продолжена в интра- и постоперационном периоде. Пациенту был присвоен предимплантационный уровень Pedimacs I. Продолжительность краткосрочной МПК методом пВА ЭКМО перед имплантацией ЛЖО составила 5 суток. На фоне применения ВА ЭКМО отмечен регресс метаболических и полиорганных нарушений. Имплантацию ЛЖО выполнили из срединного стернотомического доступа в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце. Перед началом операции венозная канюля контура ВА ЭКМО была низведена в каудальном направлении до отметки 35 см на уровне чрескожного входа для профилактики конкуренции с венозной канюлей контура ИК, устанавливаемой в нижнюю полую вену. Во время ИК производительность ВА ЭКМО составила 0,8–1,0 л/мин с пропорциональным уменьшением объемной скорости ИК и объемной скорости подачи проточного газа в мембранный оксигенатор контура ИК. Продолжительность ИК составила 67 мин. Была имплантирована модель ЛЖО HeartMate III производства Abbott Corp. (США) с центрифужным насосом, функционирующим по принципу магнитной левитации. Ингаляционный оксид азота (iNO) в дозировке 20 ррт был использован в качестве селективного легочного вазодилатора с целью снижения повышенного тонуса легочных сосудов и профилактики развития правожелудочковой дисфункции в раннем постимплантационном периоде.

По окончании хирургического этапа имплантации ЛЖО начали поэтапное (на 1 л/мин) снижение объемной скорости ИК при неизменной объемной скорости ВА ЭКМО (0,8–1,0 л/мин) на фоне поэтапного увеличения частоты оборотов имплантированного ЛЖО (на 200 ррт) под контролем его производительности и эхокардиографических параметров наполнения и сократимости правого и левого желудочков

Таблица 1

Результаты инвазивного исследования центральной гемодинамики, лабораторного и инструментального обследования (клиническое наблюдение, пациент А.А.В., 14 лет)
Results of invasive study of central hemodynamics, laboratory and instrumental examination (clinical case report, patient A.A.V., 14 years old)

Параметр	Этапы исследования					
	Перед ВА ЭКМО	Перед иЛЖО	После имплантации ЛЖО и перед ПЖО	На фоне иЛЖО и ПЖО	После удаления ПЖО	Перед выпиской
1	2	3	4	5	6	7
Исследование центральной гемодинамики						
ЧСС, в мин	118	124	131	124	112	108
САД / АДер. / ДАД, мм рт. ст.	79 / 69 / 55	85 / 72 / 63	74 / 71 / 68	84 / 79 / 76	89 / 82 / 76	79 / 75 / 69
ДПП, мм рт. ст.	18	10	19	9	12	11
СДЛА / ДЛАер. / ДЦЛА, мм рт. ст.	36 / 33 / 26	34 / 29 / 22	35 / 30 / 26	35 / 26 / 16	37 / 24 / 14	–
ЗДЛА, мм рт. ст.	18	14	6	12	14	–
СВ, л/мин	2,2	2,9	2,4	4,4	4,1	–
СИ, л/мин/м ²	1,1	1,5	1,4	2,2	2,05	–
Δ ДЦЛА – ЗДЛА, мм рт. ст.	8	8	20	4	10	–
УО, мл	17,8	23,4	18,3	35,5	36,6	–
ИУО, мл/м ²	8,9	11,7	9,2	17,8	18,3	–
ТПГ, мм рт. ст.	15	15	24	14	10	–
ДПП / ЗДЛА	1,00	0,71	3,17	0,75	0,9	–
ЛСС, ед. Вуда	6,8	5,17	10,0	3,18	2,17	–
ЛСС, дин·сек·см ⁻⁵	545	414	800	254	174	–
ИУРПЖ, г-м/уд./м ²	1,8	3,0	1,4	4,1	3,0	–
Допамин, мкг/кг/мин	8	6	6	6	–	–
Добутамин, мкг/кг/мин	–	–	4	2	6	–
Адреналин, нг/кг/мин	40	10	20	20	–	–
ВА ЭКМО	–	–	–	–	–	–
Кровоток, л/мин	–	3,3	2,4	–	–	–
Количество оборотов насоса, об./мин	–	6000	4900	–	–	–
иЛЖО	–	–	–	–	–	–
Pump Flow, л/мин	–	–	1,8	3,8	3,8	3,6
Pump Speed, об./мин	–	–	4650	4600	4950	4800
Pulse Index	–	–	2,2	4,4	5,0	5,3
Pump Power, ватт	–	–	2,9	3,2	3,3	2,6
Трансторакальное/транспищеводное эхокардиографическое исследование						
Ао (фиброзное кольцо), см	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Ао (восходящий отдел), см	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
ЛП, см	4,0	3,9	2,8	3,2	3,3	3,2
ЛП, мл	80	74	38	53	56	51
ПП, мл	80	56	92	53	62	64
ПЖ, см	3,4	2,9	3,6	3,1	3,2	3,3
RVD1	3,2	2,6	3,4	2,7	3,6	3,7
RVD2	3,0	2,9	3,2	2,5	3,2	3,2
RVD3	6,2	4,4	6,0	4,9	5,8	6,2
МЖП, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
ЗС, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
КДОЛЖ, мл	200	182	71	88	84	98
КСОЛЖ, мл	176	151	58	68	66	76
УО, мл	24	31	13	20	18	22
ФИЛЖ, %	12	17	18	22	21	22
Митральная регургитация, степень	2,5	3,0	2,5	2,5	2	2
Трикуспидальная регургитация, степень	2,0	2	3,0	2,0	2	2
TAPSE, мм	18	17	8	11	14	14

1	2	3	4	5	6	7
Лабораторное исследование						
Лейкоциты	13,9	10,7	16,2	17,8	14,5	9,3
палочкоядерные, %	1,0	3	7	5	1	2,0
сегментоядерные, %	82,0	87	81	77	87	68,7
эозинофилы, %	0,5	0,1	0,0	1,4	2	1,5
базофилы, %	0,2	0,1	0,1	0,6	0	0,8
лимфоциты, %	9,0	8	7	7,3	4	21,0
моноциты, %	8,0	2	5	8,5	6	6,0
Гемоглобин, г/дл	10,0	9,0	7,9	8,9	9,0	8,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,5	3,14	2,79	2,94	2,97	2,6
Гематокрит, %	31,0	27,4	24,6	27,4	27,9	26,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	72	75	48	41	74	92
Альбумин, г/л	32,3	44,5	42,5	35,6	36,5	35,1
Общий белок, г/л	67,3	71,4	72,3	67,7	66,3	71,3
Общий билирубин, мкмоль/л	40	32,6	32,8	38,5	36,1	10,9
АЛТ, ед./л	255	171,3	73,8	27,0	24,8	19,6
АСТ, ед./л	152	35,2	89,5	32,3	30,4	39,2
Мочевина, ммоль/л	22	21,2	20,1	12,2	15,0	5,6
Креатинин, мкмоль/л	112	110,8	75,1	78,0	89,1	31,7
ПИ, %	64	55	66	65	53	40
МНО	1,7	2,05	1,65	1,68	2,15	3,0
Фибриноген, г/дл	2,25	1,72	1,50	1,62	1,35	3,93
pH _в	7,274	7,541	7,437	7,499	7,439	7,382
BE _в , ммоль/л	-5,8	10,2	1,9	2,9	3,9	2,2
P _в CO ₂ , мм рт. ст.	47,9	48,6	38,8	43,6	41,9	37,9
P _в O ₂ , мм рт. ст.	27,1	26,4	26,7	27,6	32,6	33,4
S _в O ₂ , %	48,6	40,4	46,5	49,6	58,7	62,3
Лактат, ммоль/л	3,9	2,1	5,8	1,5	1,6	1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,7	7,1	7,2	6,5	6,7	5,3
K ⁺ , ммоль/л	3,8	4,0	4,6	4,2	3,9	4,3
Na ⁺ , ммоль/л	131	144	138	143	135	138

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; АДср. – среднее артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДПП – давление правого предсердия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ДЛАср. – среднее давление легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; ИУО – индексированный ударный объем; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка; ВА ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; иЛЖО – имплантированный левожелудочковый обход; Pump Flow – скорость потока иЛЖО; Pump Speed – количество оборотов ротора насоса; Pulse Index – индекс пульсации; Pump Power – мощность насоса; Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; RVD1, RVD2, RVD3 – конечно-диастолический размер ПЖ на уровне базальных отделов, средних отделов и продольный размер ПЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка левого желудочка; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФИЛЖ – фракция изгнания левого желудочка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана); АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ПИ – протромбиновый индекс; МНО – международное номенклатурное отношение.

Note. ЧСС – heart rate; САД – systolic blood pressure; АДср. – mean arterial pressure; ДАД – diastolic blood pressure; ДПП – right atrial pressure; СДЛА – pulmonary artery systolic pressure; ДЛАср. – mean pulmonary artery pressure; ДДЛА – pulmonary artery diastolic pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; СВ – cardiac output; СИ – cardiac index; УО – stroke volume; ИУО – stroke volume index; ТПГ – transpulmonary pressure gradient; ЛСС – pulmonary vascular resistance; ИУРПЖ – right ventricular stroke work index; ВА ЭКМО – venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; иЛЖО – implantable left ventricular assist device; Pump Flow – iLVAD flow rate; Pump Speed – pump rotational speed; Ао – aorta; ЛП – left atrium; ПП – right atrium; ПЖ – right ventricle; RVD1, RVD2, RVD3 – end-diastolic size of the RV at the basal and midline sections, and longitudinal size of the RV; МЖП – interventricular septum; ЗС – left ventricular posterior wall; КДОЛЖ – left ventricular end-diastolic volume; КСОЛЖ – left ventricular end-systolic volume; ФИЛЖ – left ventricular ejection fraction; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; ПИ – prothrombin index; МНО – international normalized ratio.

сердца и расположения межжелудочковой перегородки. В раннем постимплантационном периоде, несмотря на значимую кардиотоническую (допамина гидрохлорид 6,0 мкг/кг/мин, добутамина гидрохлорид 4,0 мкг/кг/мин, эпинефрина гидрохлорид 60 нг/кг/мин) и вазодилатирующую (иNO) терапию при

неизменной объемной скорости ВА ЭКМО (0,8–1,0 л/мин), отмечено развитие острой правожелудочковой терапии, которая проявилась повышением ДПП до 19 мм рт. ст., снижением ЗДЛА до 6 мм рт. ст. при одновременном уменьшении СИ до 1,4 л/мин/м² и производительности иЛЖО до 2,2 л/мин, или 1,1 л/мин/м². При транспищеводном ЭхоКГ выявили увеличение объемных характеристик ПЖ, выраженный гипокинез его свободной стенки и выходного отдела, трикуспидальную регургитацию до 3-й степени при одновременном смещении межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ, резкое уменьшение полости левого предсердия и левого желудочка с присасыванием приточной канюли иЛЖО к межжелудочковой перегородке (рис. 1). С целью улучшения системного кровотока на фоне острой правожелудочковой дисфункции объемная скорость пВА ЭКМО была увеличена до 3,0 л/мин. Учитывая «нефизиологичность» МПК методом пВА ЭКМО в условиях иЛЖО, приводящую к объемной недозагрузке левых отделов сердца и нарушению его функционирования, принято решение о переходе с пВА ЭКМО на чрескожных ПЖО. Цель – обеспечить увеличение притока крови к левым отделам сердца и повышение производительности иЛЖО.

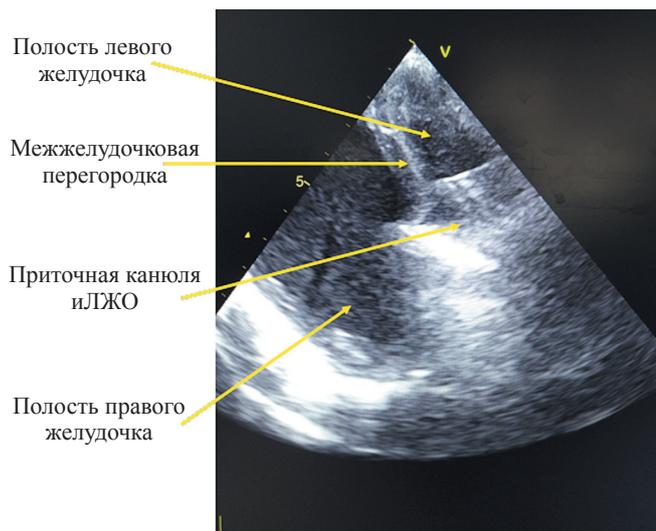


Рис. 1. Присасывание проточной канюли иЛЖО к межжелудочковой перегородке на фоне развития острой дисфункции правого желудочка, сопровождаемой увеличением его объема при одновременном уменьшении полости левого желудочка (транспищеводное эхокардиографическое исследование)

Fig. 1. iLVAD flow cannula suction to the interventricular septum against the background of acute RVF, accompanied by an increase in its volume with a simultaneous reduction in the left ventricular cavity (transesophageal echocardiography)

Методика чрескожной имплантации правожелудочкового обхода

Под местной анестезией произведена пункция и катетеризация правой внутренней яремной вены с поведением через правое предсердие в полость ПЖ J-образного эндоваскулярного контралатерального интродьюсера (40 см, 6 F) с внутренним стилетом (рис. 2). Манипуляции проводили под рентгеноскопии

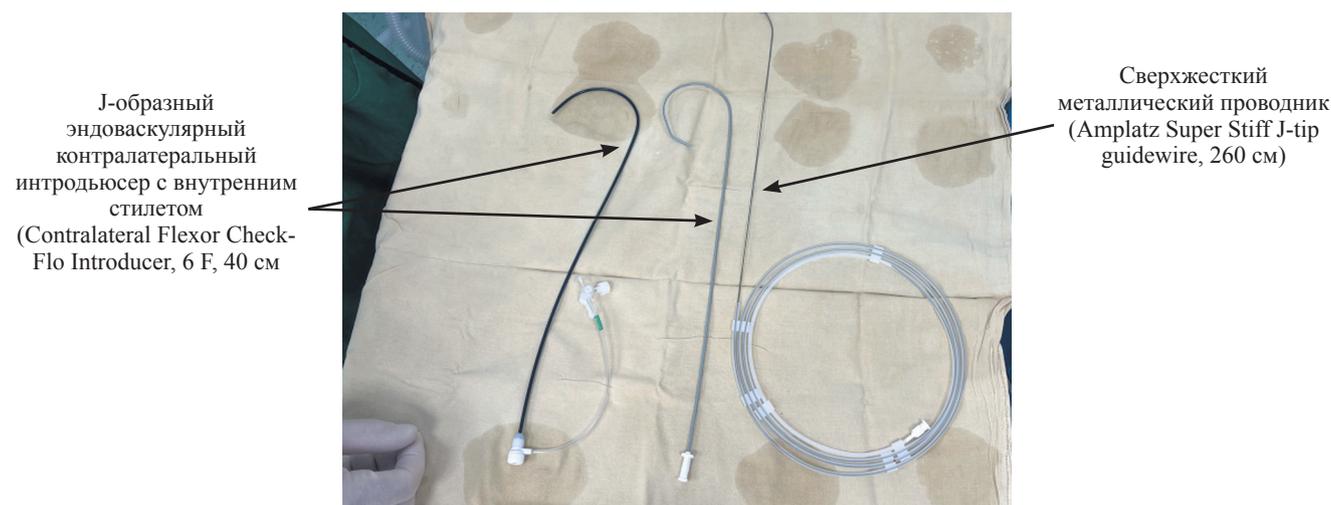


Рис. 2. J-образный контралатеральный эндоваскулярный интродьюсер с внутренним стилетом и сверхжесткий эндоваскулярный проводник для улучшения условий чрескожного проведения венозной канюли из правой внутренней яремной вены в легочную артерию

Fig. 2. J-shaped contralateral endovascular introducer sheath and super stiff endovascular guidewire for improved percutaneous venous cannulation from the right internal jugular vein into the pulmonary artery

ческим контролем. Через J-образный интродьюсер провели сверхжесткий металлический проводник в правые отделы сердца и затем в правую легочную артерию (рис. 3). После удаления интродьюсера и последовательного расширения кожного канала чрескожными дилататорами произвели проведение венозной ЭКМО канюли (22 F) через правую внутреннюю яремную вену, правые отделы сердца в ствол легочной артерии до уровня ниже 1 см от места отхождения левой и правой легочных вен (рис. 4). Данную канюлю соединили с артериальной магистралью контура ВА ЭКМО, разобщенной от артериальной канюли, для осуществления чрескожного ПЖО по схеме «нижняя полая вена – легочная артерия» (рис. 5). После начала ПЖО артериальная канюля была извлечена из просвета правой бедренной артерии.

Течение раннего периода после имплантации ЛЖО на фоне паракорпорального ПЖО

На фоне ПЖО отметили улучшение показателей центральной гемодинамики (снижение ДПП до 10 мм рт. ст., увеличение ЗДЛА до 14 мм рт. ст.) и объемных характеристик ПЖ и ЛЖ, что позволило

оптимизировать функционирование иЛЖО (увеличение производительности до 4,2 л/мин, или 2,1 л/мин/м²). Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила 28 ч, послеоперационного применения ЗПТ методом ПВВГФ – 3 суток. Мембранный оксигенатор оставался интегрированным в контуре паракорпорального ПЖО на протяжении первых 2 суток с целью контроля за газовым составом крови. На фоне отсутствия нарушений газообменной функции легких мембранный оксигенатор затем был выключен из экстракорпорального контура. Продолжительность паракорпорального ПЖО после имплантации ЛЖО составила 7 суток при усредненной производительности $2,3 \pm 0,2$ л/мин. После поэтапного уменьшения производительности ПЖО под контролем показателей центральной гемодинамики и трансторакального эхокардиографического исследования произвели удаление канюль путем наложения кисетного шва вокруг чрескожного входа. После прекращения ПЖО в последующем периоде наблюдения отсутствовали гемодинамические и эхокардиографические признаки клинически значимой правожелудочковой дисфункции (см. табл. 1). Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила 15 суток. Пациент выписан на 34-е послеоперационные сутки из стационара.



Рис. 3. Проведение через J-образный эндоваскулярный контралатеральный интродьюсер с внутренним стилетом сверхжесткого эндоваскулярного проводника в легочную артерию (рентгеноскопическое изображение)

Fig. 3. Passage of a super stiff endovascular guidewire through the J-shaped endovascular contralateral introducer with an internal stylet into the pulmonary artery (fluoroscopic image)

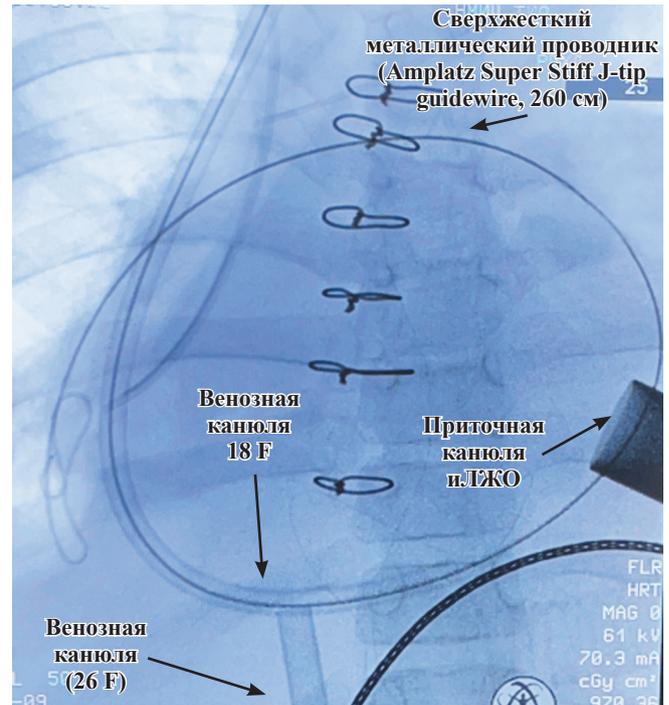


Рис. 4. Проведение возвратной венозной канюли по сверхжесткому эндоваскулярному проводнику через правые отделы сердца в легочную артерию (рентгеноскопическое изображение)

Fig. 4. Insertion of a return venous cannula via a super stiff endovascular guidewire through the right heart into the pulmonary artery (fluoroscopic image)

Острая правожелудочковая дисфункция, развившаяся после имплантации ЛЖО и потребовавшая применения паракорпорального обхода правого желудочка по схеме «нижняя полая вена – легочная артерия»

М., 14 лет

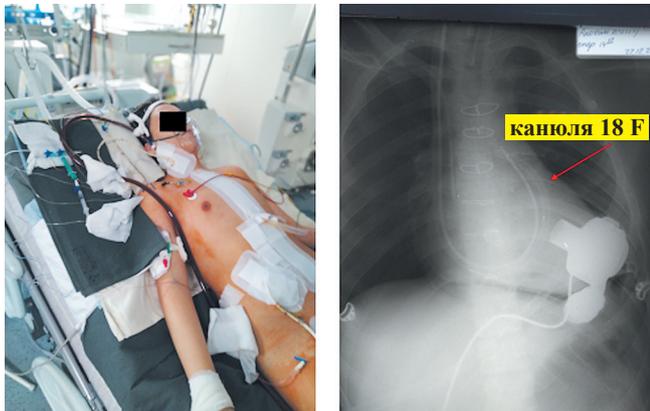


Рис. 5. Внешний вид пациента с чрескожным паракорпоральным обходом правого желудочка (слева) и венозная (возвратная) канюля, проведенная через правую яремную вену в легочную артерию (справа, рентгенографическое изображение)

Fig. 5. The patient with percutaneous paracorporeal right ventricular assist device (left photo) and venous (outflow) cannula inserted through the right vena cava into the pulmonary artery (right, radiographic image)

Базисная постимплантационная медикаментозная терапия включала: ивабрадин – 5 мг, ацетилсалициловая кислота – 100 мг, варфарин – 3,75 мг, силденафил – 25 мг два раза в сутки. Параметры иЛЖО на момент выписки из стационара: ритм flow – 3,6 л/мин, или 1,8 л/мин/м², ритм speed – 4800 об./мин, ритм power – 2,6 ватт, pulse index – 5,3. На момент написания статьи пациент находится под амбулаторным наблюдением без клинических и эхокардиографических проявлений развития поздней дисфункции ПЖ и с оптимальными параметрами функционирования имплантированного ЛЖО.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПЖД является одним из частых осложнений у пациентов с иЛЖО, развитие которой приводит к нарушению его производительности, и соответственно, к снижению эффективности самой МПК, полиорганной недостаточности и летальному исходу [6]. По данным различных исследований, частота возникновения острой ПЖД в раннем периоде после имплантации ЛЖО составляет от 17 до 50% [7, 8]. Общепринятого определения острой ПЖД после имплантации ЛЖО до сих пор нет. Е. Potapov et al. (2008 г.) определили острую ПЖД как нарушение насосной функции правого желудочка, развившееся в первые 48 ч после имплантации ЛЖО в отсутствие гемотампонады и сопровождаемое следующими про-

явлениями: среднее АД ≤ 55 мм рт. ст., давление правого предсердия (ДПП) ≥ 16 мм рт. ст., насыщение O₂ смешанной венозной крови (S_vO₂) $\leq 55\%$, СИ $< 2,0$ л/мин/м², несмотря на инотропную поддержку [9].

Развитие ПЖД сопровождается снижением эффективности иЛЖО вследствие уменьшения притока крови к левым отделам сердца и специфических для данного варианта МПК осложнений, таких как гемолиз, аортальная недостаточность, желудочковые аритмии в связи с созданием повышенного отрицательного давления и присасыванием приточной канюли к стенке левого желудочка [10]. Кроме того, при установленных слишком частых оборотах осевого или центрифужного насоса происходит чрезмерная разгрузка левых отделов сердца, что даже в отсутствие предсуществующей правожелудочковой дисфункции вызывает смещение межжелудочковой перегородки, нарушение межжелудочкового взаимоотношения и ее развитие, особенно в условиях гиповолемии [10].

В последнее время в зависимости от срока возникновения после имплантации ЛЖО стали выделять острую (< 48 ч), раннюю (> 48 ч и < 14 дней) и позднюю (> 14 дней) формы ПЖД, различающиеся по подходам к ее медикаментозному и немедикаментозному лечению [11]. По мере увеличения продолжительности жизни пациентов с иОЛЖ отмечается увеличение частоты развития поздней формы ПЖД, клинические и инструментальные проявления которой выявляются более чем в 40% наблюдений через 2 года после имплантации [12]. В соответствии с критериями INTERMACs в зависимости от уровня ДПП, дозировок и продолжительности инотропной и вазодилатирующей терапии, потребности в ПЖО и риска летального исхода выделяют умеренную, средней тяжести, тяжелую и острую тяжелую формы ПЖД у пациентов с иЛЖО [13].

Выделяют доимплантационные и периимплантационные факторы риска развития ПЖД после имплантации ЛЖО. Предложено использовать многочисленные параметры дооперационного лабораторного, гемодинамического, эхокардиографического и МРТ-обследования для прогнозирования развития ПЖД как в ранние, так и отдаленные сроки после имплантации ЛЖО (табл. 2) [7, 14–16]. Продемонстрирована высокая прогностическая значимость недоплеровского изображения миокарда (спекл-трекинг эхокардиографии, магнитно-резонансная томография) с определением сегментарной и глобальной деформации ПЖ для прогнозирования развития его дисфункции при различных клинических ситуациях, включая имплантацию ЛЖО [17].

Наличие предсуществующей правожелудочковой недостаточности является ведущей причиной усугубления нарушений насосной функции ПЖ после имплантации системы ЛЖО [8]. Пациенты с доим-

плантационными низкими значениями TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана), RV free wall strain (деформация свободной стенки ПЖ), RVFAC (right ventricular fractional area change – изменение фракционной площади ПЖ) и высокими значениями RV/LV size ration (отношение конечно-диастолического размера ПЖ к конечно-диастолическому размеру ЛЖ), LA volume index (индекс объема левого предсердия), LA diameter/LV end-diastolic dimension (отношение диаметра ЛП к конечно-диастолическому размеру ЛЖ) имеют повышенный риск развития правожелудочковой дисфункции после имплантации ОЛЖ [18]. Выраженная предимплантационная трикуспидальная регургитация в 3,5 раза повышает риск развития ранней ПЖД у пациентов с имплантированным ЛЖО [19]. Для прогнозирования развития правожелудочковой дисфункции у пациентов с имплантированной системой ЛЖО разработаны соответствующие прогностические шкалы – Michigan RV failure risk score и Bayesian model [20, 21]. У пациентов с высоким риском развития ранней или отсроченной тяжелой ПЖД бивентрикулярный имплантируемый обход сердца следует считать методом выбора длительной МПК [22]. Результативность длительной МПК у пациентов с отсроченной имплантацией правожелудочкового обхода в 4,8 раза хуже показателей выживаемости пациентов с одновременной имплантацией левого и правого желудочковых обходов [23]. Необходимо учитывать, что ПЖД может развиваться и у пациентов без предимплантационных факторов риска ее возникновения вследствие периоперационного повреждения миокарда ПЖ различного генеза (эмболия, механическая травма и т. п.) [23].

Стратегия профилактики и лечения острой ПЖД, развившейся после имплантации ЛЖО, включает одномоментную с имплантацией пластику фиброзного кольца трикуспидального клапана при наличии выраженной его недостаточности, строго контроли-

руемую волемическую нагрузку, постепенное увеличение частоты оборотов имплантируемого насоса под строгим эхокардиографическим контролем положения межжелудочковой перегородки, применения препаратов с вазодилатирующим действием на малый круг кровообращения (ингаляционный оксид азота, простагладин Е1, простациклин, силденафил) или инодилатирующим действием (добутамин, милринон, левосимендан) у пациентов с высоким уровнем легочного сосудистого сопротивления, коррекцию гипоксемии и гиперкапнии [24–26]. Необходимо учитывать, что у пациентов с отсутствием предимплантационной легочной гипертензии применение легочной вазодилатирующей терапии малоэффективно при острой ПЖД, развившейся после имплантации ЛЖО [27]. Сочетание острой ПЖД с постперфузионным вазоплегическим синдромом, требующим применения высокой вазопрессорной поддержки, сопряжено с крайне высокой послеоперационной летальностью [28].

Своевременно начатая механическая поддержка кровообращения (МПК) при неэффективности медикаментозных методов лечения острой ПЖД обеспечивает коррекцию нарушений системной гемодинамики, органной перфузии и профилактику развития полиорганных нарушений [4]. В условиях имплантируемого ЛЖО применение ВА ЭКМО следует считать нефизиологическим методом МПК при развитии острой ПЖД, так как она является непрямым обходом сердца и приводит к уменьшению притока крови к левым отделам сердца и нарушению функционирования имплантированного насоса крови. При данном сценарии развития острой ПЖД с гемодинамической точки зрения более оправданным является применение ПЖО, который обеспечивает увеличение притока крови к левым отделам сердца, повышение производительности имплантированного ЛЖО и улучшение системного кровообращения.

Таблица 2

Предоперационные клинические, лабораторные и инструментальные факторы развития правожелудочковой дисфункции после имплантации левожелудочкового обхода

Preoperative clinical, laboratory and instrumental factors of RVF after LVAD implantation

Группа параметров	Факторы
Клинические проявления	Недостаточность по большому кругу кровообращения
	Асцит
	Печеночная дисфункция
	Почечная дисфункция
	Ожирение
	Тахикардия
	Инотропная/вазопрессорная поддержка
	Механическая поддержка кровообращения
	Заместительная почечная терапия
	ИВЛ

Группа параметров	Факторы
Лабораторные параметры	Общий билирубин $\geq 2,0$ мг/дл
	АСТ ≥ 80 ед./л
	Азот мочевины > 39 мг/дл
	Креатинин крови $\geq 2,3$ мг/дл
	MELD
	Клубочковая фильтрация в соответствии с MDRD 4
Эхокардиографические параметры	Размер правого предсердия
	Переднезадние конечно-диастолические размеры ПЖ (D1, D2, D3)
	Индексированный конечно-диастолический объем ПЖ
	Индексированный конечно-систолический объем ПЖ
	Фракция изгнания ПЖ
	Отношение базального конечно-диастолического размера ПЖ / конечно-диастолический размер ЛЖ (RVED1/LV) $\geq 0,75$
	LA volume index (индекс объема левого предсердия)
	LA diameter / LV end-diastolic dimension (отношение диаметра ЛП к конечно-диастолическому размеру ЛЖ)
	Изменение фракционной площади ПЖ (right ventricular fractional area change, RVFAC)
	Трикуспидальная регургитация 3-й ст.
	TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана) < 8 мм
	Tricuspid annulus peak systolic velocity (TAPSV, пиковая систолическая скорость кольца трикуспидального клапана) < 8 см/с
	Pulsed Doppler transmitral E wave (Em) / tissue Doppler lateral systolic velocity (SLAT) $\geq 18,5$
	Деформация правого желудочка (RV strain) посредством спекл-трекинг эхокардиографии (speckle tracking technology): – RV global longitudinal strain (GLS, глобальная продольная деформация ПЖ); – RV free wall strain (RVFWS, продольная деформация свободной стенки правого желудочка) $> -11,8 \dots -9,6\%$; – peak systolic longitudinal strain rate (пиковая скорость систолической продольной деформации) $< 0,6$ /с
Гемодинамические параметры	ЦВД (ДПП) > 15 мм рт. ст.
	Отношение ДПП/ЗДЛА $> 0,55$
	Пульсовое давление легочной артерии (СДЛА – ДДЛА)
	Pulmonary artery pulsatility index (индекс пульсируемости легочной артерии): пульсовое давление легочной артерии/ДПП $< 2,0$
	Pulmonary artery compliance (податливость легочной артерии): УО/пульсовое давление легочной артерии
	Эластичность легочной артерии (pulmonary artery elastance) (СДЛА/УО)
	Right ventricle stroke work index (RVSWI, индекс ударной работы правого желудочка) $< 0,25$ мм рт. ст./л \times м ²
	Right ventricular systolic working index (RVSWI, индекс систолической работы правого желудочка): пульсовое давление легочной артерии – ДПП/ИУО
	Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)
	Simplified RV contraction pressure index (sRVCPI; упрощенный индекс давления сокращения ПЖ): TAPSE \times (RV-RA градиент давления) < 400
МРТ-параметры	RV global longitudinal strain (глобальная продольная деформация ПЖ)

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; АСТ – аланинаминотрансфераза; MELD – Model for End-Stage Liver Disease; MDRD 4 – Modification of Diet in Renal Disease; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЦВД – центральное венозное давление; ДПП – давление правого предсердия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; УО – ударный объем; ИУО – индексированный УО.

Note. ИВЛ – mechanical ventilation; АСТ – aspartate aminotransferase; MELD – Model for End-Stage Liver Disease; MDRD 4 – Modification of Diet in Renal Disease; ПЖ – right ventricular; ЛЖ – left ventricular; ЛП – left atrial; ЦВД – central venous pressure; ДПП – right atrial pressure; СДЛА – pulmonary artery systolic pressure; ДДЛА – pulmonary artery diastolic pressure; ЗДЛА – pulmonary capillary wedge pressure; УО – stroke volume; ИУО – stroke volume index.

В настоящее время в клиническую практику внедрено несколько методик экстракорпорального ПЖО, основанных на применении наружного центрифужного насоса различной модификации (Biopump Medronic, Rotoflow, CentriMag, Medos, TandemHerat-RV и др.) или микроосевого катетерного насоса (Impella-RP). Соответственно, разработана и на практике применяется центральная методика подключения ПЖО на основе центрифужного насоса по схеме «правое предсердие – легочная артерия», требующая повторной стернотомии при деканюляции, или чрескожная методика канюляции с использованием двух однопросветных канюль или одной двухпросветной канюли [29]. Чрескожная раздельная канюляция может осуществляться путем проведения приточной и отточной канюль через бедренные вены (бифеморальный доступ) или приточной канюли через бедренную вену и отточную канюлю через правую яремную вену. В обоих случаях отточная канюля должна быть проведена через правые отделы сердца и позиционирована в просвете легочной артерии [30]. В последнее время разработана и внедрена в клиническую практику методика чрескожного ПЖО, осуществляемого с помощью двухпросветной канюли, устанавливаемой через правую внутреннюю яремную вену и правые отделы сердца в легочную артерию (ProtekDuo), с целью коррекции острой правожелудочковой дисфункции, развившейся при различных клинических ситуациях (трансплантация сердца, ОИМ, посткардиотомная ОШН, имплантация ЛЖО, тромбоэмболия легочной артерии, высокая легочная гипертензия и т. п.) [31]. Двухпросветная канюля обеспечивает осуществление ПЖО через односторонний сосудистый доступ (внутренняя яремная вена), что делает данную методику МПК наименее травматичной при острой ПЖД посткардиотомного, постимплантационного или посттрансплантационного генеза [32].

Своевременное начало МПК методом ПЖО обеспечивает лучшую результативность лечения острой ПЖД, развившейся после имплантации ЛЖО, по сравнению с отсроченным началом вспомогательного кровообращения [33]. В случае сопутствующих критических нарушений газообменной функции легких (гипоксемия/гиперкапния) ПЖО может быть дополнен экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО). Отдельные исследования демонстрируют лучшие показатели выживаемости при сочетании ПЖО с ЭКМО [34, 35]. Необходимо поддерживать более низкую производительность ПЖО по отношению к ЛЖО, уровень которой не должен превышать 4,0 л/мин у взрослых пациентов, чтобы обеспечить профилактику развития отека легких или легочного кровотечения [36]. Продолжительность применения ПЖО при острой ПЖД, развившейся после имплантации ЛЖО, в среднем составляет около 5 дней [37].

Наш собственный опыт имплантации ЛЖО пациентам педиатрического профиля (до 18 лет) демонстрирует, что выраженная острая ПЖД, требовавшая применения краткосрочной МПК методом паракорпорального центрифужного ПЖО, развилась в 12,5% наблюдений. В данной статье приведен пример успешного применения ПЖО у пациента 14 лет. Продемонстрирована возможность чрескожной канюляции для осуществления ПЖО без необходимости рестернотомии с целью установки и последующего удаления приточной и отточной канюль, проведенных соответственно через правую бедренную вену в нижнюю полую вену и правую внутреннюю яремную вену в легочную артерию. Применение краткосрочного ПЖО обеспечило улучшение центральной гемодинамики, увеличение притока крови к левым отделам сердца и повышение производительности и ЛЖО. Продолжительности ПЖО в течение 7 суток было достаточно для улучшения насосной функции ПЖ и прекращения его использования краткосрочной МПК. Кроме того, данное клиническое наблюдение демонстрирует преимущество вспомогательного кровообращения у пациента с терминальной ХСН и предимплантационным уровнем I INTERMACS с последовательным переходом от ВА ЭКМО на длительную МПК методом имплантируемого ЛЖО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткосрочная механическая поддержка кровообращения методом паракорпорального центрифужного обхода правого желудочка обеспечивает эффективную коррекцию гемодинамических нарушений, обусловленных острой правожелудочковой дисфункцией, развившейся на ранних сроках функционирования имплантируемой системы левожелудочкового обхода. Чрескожная методика канюляции является менее травматичным способом осуществления обхода правого желудочка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Frigerio M. Left ventricular assist device: indication, timing, and management. *Heart Fail Clin.* 2021; 17: 619–634.
2. Gustaffson F, Rogers JS. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 595–602.
3. Shah P, Yuzefpolskaya M, Hickey GW, Breathett K, Wever-Pinzon O, Khue-Ton V et al. Twelfth Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support report: readmissions after left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2022; 113: 722–737.
4. Noly PE, Kirsch M, Quessard A, Leger P, Pavie A, Amour J, Leprince P. Temporary right ventricular sup-

- port following left ventricular assist device implantation. *Interact Cardiovasc Surg*. 2014; 19: 49–55.
5. Dandel M, Krabatsch T, Falk V. Left ventricular vs bi-ventricular mechanical support: decision making and strategies for avoidance of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. 2015; 198: 245–250.
 6. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T et al. Risk factor analysis of long-term support with left ventricular assist system. *Circ J*. 2010; 74: 715–722.
 7. Hadman R, Charif F, Kadri Z. Right ventricle failure in patients treated with left ventricular assist device. *Annales de Cardiologie et al d'Angeologie*. 2022; 69: 51–54.
 8. Patlolla B, Beygui R, Haddad F. Right-ventricular failure following left ventricle assist device implantation. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28: 223–233.
 9. Potapov EV, Stepanenko A, Dandel M, Kukucka M, Lehmkühl HB, Weng Y et al. Tricuspid incompetence and geometry of right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 1275–1281.
 10. Lampert B, Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1123–1130.
 11. Raina A, Patarroyo-Aponte M. Prevention and treatment of right ventricular failure during left ventricular assist device therapy. *Crit Care Clin*. 2018; 34: 439–452.
 12. Kapelios CJ, Charitos C, Kaldara E, Malliaras K, Nana E, Patsios C et al. Late-onset right ventricular dysfunction after mechanical support by a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1604–1610.
 13. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL et al. Eight annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36: 1080–1086.
 14. Dufendach KA, Zhu T, Diaz Castrillon C, Hong Y, Countouris ME, Hickey G et al. Pre-implant right ventricular free wall strain predicts post-LVAD right heart failure. *J Card Surg*. 2021; 36: 1996–2003.
 15. Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 67–73.
 16. Kiernan MS, French AL, DeNofrio D, Parmar YJ, Pham DT, Kapur NK et al. Preoperative three-dimensional echocardiography to assess risk of right ventricular failure after left ventricular assist device surgery. *J Card Fail*. 2015; 21: 189–197.
 17. Голухова ЕЗ, Сливнева ИВ, Мамалыга МЛ, Маратов ДИ, Алехин МН, Скопин ИИ, Антонова ДЕ. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (4): 4417. Golukhova EZ, Slivneva IV, Mamalyga ML, Marapov DI, Alekhin MN, Skopin II, Antonova DE. Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (4): 4417. (In Russ.).
 18. Kiernan MS, Grandin EW, Brinkley M Jr, Kapur NK, Pham DT, Ruthazer R et al. Early right ventricular assist device uses in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation. Incidence and risk factors from the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation Support. *Circ Heart Fail*. 2017; 10: e003863.
 19. Ruiz-Cano MJ, Morshuis M, Koster A, Lauenroth V, Prashovikj E, Gummert J, Paluszkievicz L. Risk factors of early ventricular failure in patients undergoing LVAD implantation with intermediate InterMACS profile for advanced heart failure. *J Card Surg*. 2020; 35: 1832–1839.
 20. Loghmanpour NA, Kormos RL, Kanwar MK, Teuteberg JJ, Murali S, Antaki JF. A Bayesian model to predict right ventricular failure following left ventricular assist device therapy. *JASS Heart Fail*. 2016; 4: 711–721.
 21. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 2163–2172.
 22. Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M, Huebler M et al. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation*. 2011; 124: S179–S186.
 23. Takeda K, Naka Y, Yang JA, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, Takayama H. Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 141–148.
 24. Potapov E, Meyer D, Swaminathan M, Ramsay M, El Banayosy A, Diehl C et al. Inhaled nitric oxide after left ventricular assist device implantation: a prospective, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 870–878.
 25. Klodell CT Jr, Morey TE, Lobato EB, Aranda JM Jr, Staples ED, Schofield RS et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 2007; 83: 68–71.
 26. Theiss HD, Grabmaier U, Kreissl N, Hagl C, Steinbeck G, Sodian R et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices. *Artif Organs*. 2014; 38: 231–234.
 27. Sabato LA, Salerno DM, Moretz JD, Jennings DL. Inhaled pulmonary vasodilator therapy for management of right ventricular dysfunction after left ventricular assist device placement and cardiac transplantation. *Pharmacotherapy*. 2017; 37: 944–955.
 28. de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA, Marczin N. Vasooplegia after implantation of a continuous flow left ventricle assist device: incidence, outcomes and predictors. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18 (1): 185.

29. Dandel M, Hetzer R. Temporary assist device support for the right ventricle: pre-implant and post-implant challenges. *Heart Failure Review*. 2018; 23: 157–171.
30. Haneya A, Philipp A, Puehler T, Rupprecht L, Kobuch R, Hilker M et al. Temporary percutaneous right ventricular assist support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41: 219–223.
31. Carrozzini M, Merlanti B, Olivieri GM, Lanfranconi M, Bruschi G, Mondino M, Russo CF. Percutaneous RVAD with the Protect Duo for severe right ventricular primary graft dysfunction after heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40: 580–583.
32. Schmack B, Weymann A, Popov AF, Patil NP, Sabashnikov A, Kremer J et al. Concurrent left ventricular assist device (LVAD) implantation and percutaneous temporary RVAD support via CardicAssist Protec-Duo TandemHeart to preempt right heart failure. *Med Sci Monit Basic Res*. 2016; 22: 53–57.
33. Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality? *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 859–863.
34. Leidenfrost J, Prasad S, Itoh A, Lawrance CP, Bell JM, Silvestry SC. Right ventricular assist device with membrane oxygenator support for right ventricular failure following implantable left ventricular assist device placement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49: 73–77.
35. Joshi Y, Bories MC, Aissaoui N, Grinda JM, Bel A, Latremouille C, Jouan J. Percutaneous venopulmonary artery extracorporeal membrane oxygenation for right heart failure after left ventricular assist device insertion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021; 33: 978–985.
36. Welp H, Sindermann JR, Deschka H, Martens S, Scherer M. Pulmonary bleeding during right ventricular support after left ventricular assist device implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30: 627–631.
37. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S et al. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 858–864.

*Статья поступила в редакцию 02.12.2022 г.
The article was submitted to the journal on 02.12.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-90-98

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА И АЛГОРИТМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ

Н.Н. Колоскова¹, Т.А. Халилулин^{1, 2}, Д.В. Рябцев¹, В.Н. Поццов¹

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

Хроническая сердечная недостаточность на фоне врожденных пороков сердца, преимущественно в раннем детском возрасте, или различных форм кардиомиопатий, чаще встречающихся в подростковом возрасте, представляет собой важную причину заболеваемости и смертности среди детского населения [1, 2]. Ввиду увеличения за последние два десятилетия количества пациентов, страдающих терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, и существующего дефицита донорских органов в педиатрической практике вопрос о применении длительной механической поддержки кровообращения становится все более актуальным. Ведение пациентов представляет собой мультидисциплинарную задачу, так как длительное применение антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, направленной на предупреждение тромбоза искусственного желудочка сердца, имеет потенциально опасные, жизнеугрожающие осложнения, а именно острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу и кровотечения различной степени тяжести.

Ключевые слова: сердечная недостаточность у детей, длительная механическая поддержка кровообращения, антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия.

PEDIATRIC MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT: PATHOPHYSIOLOGY OF PEDIATRIC HEMOSTASIS AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT ALGORITHMS

N.N. Koloskova¹, T.A. Khalilulin^{1, 2}, D.V. Ryabtsev¹, V.N. Poptsov¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Chronic heart failure (CHF) against the background of congenital heart disease, mostly in early childhood, or various forms of cardiomyopathies, more common in teenage age, represents an important cause of morbidity and mortality in the pediatric population [1, 2]. Due to the increase in the number of patients suffering from refractory end-stage CHF over the last two decades, and the current shortage of donor organs in pediatric practice, the issue of long-term mechanical circulatory support (MCS) is becoming increasingly a pressing problem. Patient management is a multidisciplinary task, since prolonged use of anticoagulant and antiplatelet therapy to prevent ventricular thrombosis has potentially life-threatening complications – acute hemorrhagic stroke and bleeding of varying severity.

Keywords: heart failure in children, long-term mechanical circulatory support, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy.

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

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

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУЩЕСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Термин «механическая поддержка кровообращения» (МПК) – общее понятие, которое в настоящее время описывает различные типы механических устройств, способных полностью или частично замещать функцию сердца пациента [3]. Конкретные определения для различных типов МПК применяются в зависимости от их назначения, длительности применения, вариантов канюлирования и типа потока крови. К системам длительной механической поддержки кровообращения относятся искусственные желудочки сердца, которые могут замещать функцию левого и/или правого желудочков собственного сердца. Основные характеристики имеющихся на сегодняшний день систем длительной механической поддержки кровообращения, использующихся в педиатрической практике, представлены в табл. 1.

В начале 2010-х годов появились первые публикации об успешных имплантациях систем длительной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком у подростков с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [4, 5]. На начальных этапах программы данные системы имплантировались детям весом от 50 кг, ростом более 150 см и площадью поверхности тела (BSA) >1,5 м². В последующем антропометрические критерии, позволяющие выполнить имплантацию подобных систем, были расширены. Так, по данным четвертого ежегодного отчета педиатрического регистра по имплантации механической поддержки кровообращения детям (Pedimacs), опубликованного в 2020 году, за период с 19 сентября 2012 года по 31 декабря 2019 года было имплантировано 1031 устройство механической поддержки кровообращения пациентам в возрасте до 19 лет. Системы интракорпоральной дли-

тельной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком были имплантированы детям в возрасте 13,2 ± 3,9 года (n = 365). Число имплантаций паракорпоральных систем с непрерывным типом потока составило 212, средний возраст пациентов – 3,6 года. В группе детей в возрасте 2,7 года чаще всего использовались паракорпоральные системы с пульсирующим типом потока крови (n = 230). Было показано, что частота развития цереброваскулярных и геморрагических осложнений зависит от типа имплантируемого устройства [6].

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ГЕМОСТАЗА

По сравнению со взрослой популяцией группа педиатрических пациентов, нуждающихся в применении систем механической поддержки кровообращения, характеризуется повышенной частотой геморрагических и тромботических осложнений, что объясняется изменениями в системе гемостаза с учетом возраста ребенка, особенностями течения некоторых врожденных пороков сердца, а также влиянием компонентов системы вспомогательного кровообращения на свертывающую систему крови. Непосредственный контакт крови пациента с биоматериалами системы приводит к активации системы комплемента и продукции воспалительных цитокинов [7]. В норме эндотелиальные клетки продуцируют антикоагулянтные и прокоагулянтные факторы, способствуют поддержанию нормального гомеостаза в организме. Контакт крови с неэндотелизированными биоматериалами активирует защитную реакцию, степень выраженности которой может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. В результате происходит нарушение баланса физиологической коагуляции вследствие усиленного

Таблица 1

Системы длительной механической поддержки кровообращения в педиатрической практике

Long-term MCS systems in pediatric practice

Название	Насосный механизм	Тип потока	Максимальный поток	Тип поддержки	Используется у детей
Syncardia TAH	Пневматический	Пульсирующий	7–9 л/мин	Бивентрикулярная	Подростки
Berlin Heart EXCOR®	Пневматический	Пульсирующий	3–7,2 л/мин	ИЛЖ, ИПЖ, бивентрикулярная	Более 3 кг
Jarvik 2000 Jarvik 2015	Осевой	Непрерывный	7 л/мин 3 л/мин	ИЛЖ	Подростки >30 кг >8 кг
HeartMate II	Осевой	Непрерывный	3–10 л/мин	ИЛЖ	Подростки
HeartMate III	Центрифужный	Непрерывный	10 л/мин	ИЛЖ, ИПЖ, бивентрикулярная	Подростки
HeartWare	Центрифужный	Непрерывный	10 л/мин	ИЛЖ	>15 кг

Примечание. ИЛЖ – искусственный левый желудочек сердца; ИПЖ – искусственный правый желудочек сердца.

Note. ИЛЖ – left ventricular assist device; ИПЖ – right ventricular assist device.

потребления факторов антикоагуляции и стимуляции выработки прокоагулянтов [8, 9].

Необходимо отметить, что в группе новорожденных и детей первого года жизни, нуждающихся в применении механической поддержки кровообращения, проблема подбора дозировок антикоагулянтной терапии является особенно актуальной. Прежде всего это обусловлено «развивающимся гемостазом» – физиологическими изменениями свертывающей системы крови, зависящими от возраста ребенка [10]. Особенностью новорожденных является физиологически низкий уровень витамин К-зависимых и контактных факторов свертывающей системы крови, таких как факторы XI и XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, уровень которых постепенно увеличивается и к шести месяцам жизни достигает значений взрослого человека. Было показано, что показатели уровня фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора VIII повышены при рождении и в первые 3 месяца жизни [11, 12].

Помимо физиологических возрастных особенностей системы гемостаза необходимо помнить о приобретенных дефектах коагуляции. Так, у детей раннего возраста с цианотическими врожденными пороками сердца часто отмечается синдром гиперкоагуляции на фоне полицитемии и повышенного содержания тромбоцитов, фибриногена и факторов свертываемости V и VIII. В старшей возрастной группе наличие подобной патологии приводит к развитию застоя по большому кругу кровообращения на фоне хронической сердечной недостаточности, что сопровождается нарушением функции печени с развитием тромбоцитопении, снижением выработки факторов свертывания крови и повышением фибринолитической активности [13].

Устройства длительной механической поддержки кровообращения последнего поколения содержат биоматериалы, позволяющие при контакте с организмом человека достигать максимальной био- и гемосовместимости. Однако ни одна поверхность применяемых на сегодняшний день систем не имеет полной идентичности с эндотелием человеческого организма.

Наличие в анамнезе желудочно-кишечных ангиодисплазий и врожденных коагулопатий способно изменять фармакокинетику антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов на длительной механической поддержке кровообращения.

Развитие гемолиза на фоне прямого воздействия на эритроциты механического насоса сердца, характеризующегося наличием свободного гемоглобина плазмы >40 мг/дл и повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), приводит к выработке фактора фон Виллебранда (vWF), что играет важную роль в

нарушении гемостаза на фоне работы искусственного желудочка сердца [14, 15].

Было показано, что роликовые насосы, а также устройства с осевым потоком кратковременного и длительного действия вызывают более высокий уровень гемолиза по сравнению с устройствами с центробежным потоком крови. Так, по данным литературы, более высокие исходные уровни гемолиза были у пациентов после имплантации HeartMate II по сравнению с Heartware и HeartMate III [16]. Несмотря на полученные данные, в педиатрической практике выбор имплантируемой системы длительной механической поддержки кровообращения прежде всего зависит от антропометрических данных ребенка [17].

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

На сегодняшний день нет единых рекомендаций по назначению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у педиатрических пациентов, которым была выполнена имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения. Стандартные схемы ведения данной категории пациентов включают в себя использование нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) в раннем послеоперационном периоде с последующим переходом на варфарин в сочетании с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАРИНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Применение гепарина в раннем послеоперационном периоде сопряжено с риском развития осложнений различной степени тяжести, особенно у новорожденных и детей первого года жизни, и соответственно, ряда проблем для клинициста.

1. Вариабельность дозы гепарина создает трудности поддержания стандартной терапевтической дозы препарата [18].
2. Частота развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении составляет около 1% и сопряжена с неблагоприятным прогнозом для жизни [19–21].
3. Гепарин является биологическим соединением, в связи с чем возможно развитие аллергических реакций различной степени тяжести, вплоть до анафилактического шока с летальным исходом [22].
4. Длительное применение гепарина может приводить к остеопорозу и спонтанному перелому костей, что обусловлено ингибированием образования остеобластов [23].

На сегодняшний день предложены различные мониторинговые тесты, позволяющие производить оценку эффективности терапии гепарином, наиболее распространенные представлены в табл. 2.

Мониторинг за проводимой терапией гепарином в большинстве случаев осуществляется путем определения активированного частичного тромбопластинного времени.

Известно, что для эффективной терапии гепарином необходим достаточный уровень эндогенного антитромбина III (АТ III). Однако у новорожденных уровни АТ III в сыворотке крови являются физиологически низкими, что может приводить к неэффективной гепаринизации и требует введения свежезамороженной плазмы или рекомбинантных антитромбиновых препаратов [24].

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование тромбина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию протеина C и агрегацию тромбоцитов. Действие препарата не связано с количеством циркулирующего в плазме крови эндогенного АТ III, что позволяет обеспечить более стабильный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов [25].

Бивалирудин может быть использован:

- в качестве альтернативы гепарину при антикоагулянтной терапии, особенно в случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ);

- при невозможности достижения и поддержания терапевтических значений АЧТВ на фоне инфузии гепарина;
- у пациентов с признаками развивающегося тромбоза, несмотря на терапию гепарином [26].

При назначении бивалирудина в раннем послеоперационном периоде доза препарата подбирается в зависимости от рисков развития послеоперационного кровотечения. Так, при высоких рисках кровотечения рекомендуется поддержание целевого значения АЧТВ на уровне 50–60 с; при плановом течении послеоперационного периода доза препарата титруется до достижения уровня АЧТВ в диапазоне от 60 до 80 с; при высоких рисках тромбоза искусственного желудочка сердца рекомендуется поддержание целевого значения АЧТВ на уровне от 70 до 90 с [27].

На сегодняшний день в литературе можно найти единичные сообщения о назначении бивалирудина у пациентов после имплантации искусственных желудочков сердца.

Сегодня известно о трех основных протоколах антикоагулянтной терапии, использующихся при ведении педиатрических пациентов, находящихся на системах длительной механической поддержки кровообращения (табл. 3).

Каждый из трех протоколов имеет свои отличия, но все они основаны на терапии, включающей ком-

Таблица 2

Тесты для определения эффективности терапии гепарином
Tests for determining the effectiveness of heparin therapy

Название теста	Методика определения	Преимущества теста	Недостатки теста
Активированное время свертывания (АСТ)	Измеряется время свертывания цельной крови в секундах с помощью активаторов (каолин или целит)	Широко используется в клинической практике. Получение результата в течение нескольких секунд. Возможность проведения прикроватного тестирования	В ряде случаев АСТ неточно отражает действие гепарина ввиду увеличения показателя независимо от дозы препарата на фоне: – гемодилуции, – тромбоцитопении, – гипотермии, – гипофибриногенемии, – недостаточности факторов свертывания крови
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Оцениваются внутренние и внешние пути коагуляционного каскада. Проводится путем добавления активатора и фосфолипида к плазме пациента, с последующим добавлением кальция и измерением времени свертывания крови в секундах	Широко используется в клинической практике. Быстрый результат	Снижение точности результата при дефиците витамина К и/или фактора VIII
Анализ антифактора Ха	Используется реагент и хромофорный субстрат для количественного определения комплекса «гепарин–АТ»	Быстрый результат	Неточная оценка эффективности действия гепарина: – при гипербилирубинемии, – гемолизе, – гиперлипидемии, – высоком уровне антитромбина

бинацию антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов.

Эдмонтонский протокол стал первым подробным руководством по проведению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у детей после имплантации паракорпоральных систем длительной механической поддержки кровообращения и включал в себя назначение НФГ, НМГ, варфарина, аспирина или клопидогрела. Доза гепарина подбиралась в зависимости от уровня анти-Ха и под контролем АЧТВ, целевые значения которого были в 1,5–2,5 раза выше от исходных показателей. Начало антитромбоцитарной терапии определялось показателями тромбоэластограммы [31].

В 2016 году были опубликованы результаты проспективного исследования, в котором M.E. Steiner et al. провели анализ эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, частоты развития серьезных осложнений и потребности в замене искусственного желудочка сердца у детей на паракорпоральной длительной механической поддержке кровообращения, получавших терапию согласно Эдмонтонскому протоколу. Частота развития кровотечений составила 43% случаев, из них в 24% случаев развитие данного осложнения было связано с проводимой кроворазжижающей терапией и наблюдалось преимущественно в течение первых 14 суток после оперативного вмешательства. В период с 4-х по 30-е сутки после имплантации у 28% пациентов было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, в 9% связанное с проводимой медикаментозной терапией. Замена механического устройства потребовалась в 56% случаев по причине развития тромботических осложнений. Таким образом, авторы сделали вывод о необходимости поиска новых подходов при проведении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии

у детей на длительной механической поддержке кровообращения [32].

Ed Peng et al. проанализировали результаты имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения с непрерывным потоком HeartWare (HVAD; HeartWare, Framingham, MA) у 12 детей за период с 2010-го по 2015 год. Средний возраст детей составил 7,1 года (от 3,7 до 17,0 года), четверо пациентов были в возрасте младше 5 лет. Показаниями для имплантации искусственного левого желудочка сердца в 11 случаях была хроническая сердечная недостаточность, развившаяся на фоне дилатационной кардиомиопатии, в одном случае система была имплантирована по поводу дисфункции сердечного трансплантата на фоне острого отторжения. Средняя продолжительность механической поддержки составила 150 дней (от 16 до 638 дней). Антикоагулянтную терапию начинали через 24 часа после имплантации при условии темпа отделяемого по дренажам <1 мл/кг/ч в течение трех часов подряд. Ревизия средостения с целью остановки кровотечения потребовалась двум пациентам. В двух случаях был диагностирован тромбоз устройства без развития неврологических осложнений. Актуальная выживаемость в течение года без неврологических осложнений составила 100% [33].

David N. Rosenthal et al. сравнили влияние Эдмонтонского и Стэнфордского протокола антитромботической терапии у детей на экстракорпоральной длительной механической поддержке кровообращения на частоту развития острых нарушений мозгового кровообращения. В когорту Эдмонтонского антитромботического протокола вошли дети, которым имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения была выполнена до сентября 2012 года. В этой группе применялась двойная антиагрегантная терапия, дозы препаратов

Таблица 3

Протоколы антикоагулянтной терапии при длительной механической поддержке кровообращения у детей

Anticoagulant therapy protocols for long-term pediatric MCS

Название протокола	Ранний п/о период	Отдаленный п/о период	Антиагреганты	Мониторинг	Другое
Эдмонтонский протокол [28]	Гепарин	Эноксапарин ≤12 месяцев Варфарин >12 месяцев	Двойная антиагрегантная терапия: Дипиридамол 4 мг/кг/день Аспирин 1 мг/кг/день	Тромбоэластограмма + агрегация тромбоцитов	
Стэнфордский протокол [29]	Гепарин	Эноксапарин ≤12 месяцев Варфарин >12 месяцев	Тройная антиагрегантная терапия: Аспирин 30 мг/кг/день Дипиридамол 15 мг/кг/день Клопидогрел 1 мг/кг/день	Нет	Стероиды при системном воспалительном ответе
ACTION протокол [30]	Бивалирудин	Кумарин	Аспирин	Тромбоэластограмма + агрегация тромбоцитов	Стероиды при системном воспалительном ответе

титровались в зависимости от показателей тромбоэластографии и/или агрегации тромбоцитов. Во вторую когорту – Стэнфордского модифицированного антитромботического протокола – были включены дети, которым подобные операции были выполнены с сентября 2012 года и позже. В данном случае тройная антитромбоцитарная терапия использовалась рутинно, а дозы препаратов были скорректированы до высоких целевых дозировок, основанных на весе ребенка. Таким образом, целевые дозы аспирина, клопидогрела и дипиридамола были выше и менее изменчивы у данной когорты пациентов ($p < 0,003$). Частота развития ОНМК в когорте Стэнфорда была на 84% ниже, чем в сравнимой когорте (0,8 события против 4,9 на 1000 дней поддержки соответственно). Частота кровотечений также была ниже в когорте Стэнфорда ($p = 0,015$) [34].

На сегодняшний день интракорпоральный искусственный желудочек сердца последнего поколения с непрерывным потоком HeartMate III (Abbott Corporation) активно имплантируется у детей с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Matthew J. O'Connor et al. в своей работе проанализировали результаты имплантации HeartMate III пациентам в возрасте от 8,8 до 47,3 года ($n = 35$, средний возраст 15,7 года) и средней площадью поверхности тела 1,74 (от 0,78 до 2,36) м², выполненных за период с декабря 2017-го по сентябрь 2019 года в 9 центрах ACTION (The Advanced Cardiac Therapies Improving Outcomes Network). Показанием к имплантации искусственного желудочка сердца в 63% была дилатационная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия при нервно-мышечных заболеваниях (20%) и врожденные пороки сердца (17%).

Протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии имели некоторые отличия, что было связано с опытом центра, выполняющего имплантацию HeartMate III (табл. 4).

Терапия варфарином в сочетании с аспирином была предпочтительнее и применялась практически

во всей когорте пациентов. Авторы показали, что за период наблюдения (медиана наблюдения 78 дней) не было зарегистрировано таких осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз искусственного желудочка и значимые кровотечения [35].

Несмотря на то что в настоящее время стандартная антикоагулянтная терапия чаще всего проводится антагонистом витамина К варфарином, это создает определенные проблемы в связи с потребностью в частом мониторинге международного нормализованного отношения, соблюдения диеты и повторными госпитализациями, связанными с осложнениями на фоне суб- или сверхтерапевтических показателей международного нормализованного отношения.

Новые пероральные антикоагулянты прямого действия (прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) или прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан) не требуют лабораторного мониторинга. Потенциальными недостатками данных групп препаратов являются их более высокая стоимость и более короткий период полувыведения в сравнении с варфарином, что связано с повышенным риском тромбообразования в случае пропуска приема препарата. В настоящее время новые пероральные антикоагулянты прямого действия стали рассматриваться в качестве альтернативного варианта антагонистам витамина К при ведении пациентов, находящихся на системах длительной механической поддержки кровообращения.

Единственное проведенное до настоящего времени рандомизированное исследование, сравнившее эффективность применения фенпрокумона с дабигатраном у пациентов после имплантации искусственного желудочка сердца HeartWare (HVAD), было завершено досрочно из-за развития частых тромбоэмболических осложнений в группе пациентов, принимавших дабигатран: у 3 из 8 пациентов был диагностирован тромбоз искусственного желудочка, один пациент перенес транзиторную ишемическую атаку [36].

Опыт применения ингибиторов фактора Ха у данной категории пациентов ограничивается единичными публикациями. Так, V. Parikh et al. сообщили о 7 пациентах, которым в послеоперационном периоде антикоагулянтная терапия проводилась ривароксабаном и апиксабаном (один пациент с Heartmate II принимал ривароксабан 15 мг в день, два пациента с HeartWare принимали ривароксабан 15 мг ежедневно, и четверо пациентов с HeartWare принимали апиксабан 5 мг два раза в сутки). За период наблюдения в течение 1459 дней не было зарегистрировано тромбоэмболических осложнений, в 2 случаях в отдаленном послеоперационном периоде развилось

Таблица 4

Комбинации антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при длительной механической поддержке кровообращения
Combinations of anticoagulant and antiplatelet therapy for long-term MCS

Препарат	n (%)
Нефракционированный гепарин	28 (77,8%)
Низкомолекулярный гепарин	4 (1,1%)
Бивалирудин	8 (22,2%)
Варфарин	31 (86,1%)
Аспирин	34 (94,4%)
Клопидогрел	0
Дипиридамол	0

желудочно-кишечное кровотечение (0,07 случая на пациента в год) [37].

В работе S. Schulte-Eistrup et al. было доложено о 22 пациентах после имплантации системы HeartWare, терапия которых была конвертирована с антагонистов витамина К на апиксобан в дозе 5 мг в сутки в сочетании с аспирином (n = 10) или клопидогрелом (n = 12) в связи с невозможностью осуществлять регулярный контроль за проводимой антикоагулянтной терапией. За период наблюдения в течение 408 ± 296 дней (45–1554) не было зарегистрировано фатальных осложнений, связанных с приемом апиксобана [39].

L. Song et al. в ретроспективном рандомизированном исследовании сравнили частоту развития острого нарушения мозгового кровообращения, кровотечений, тромботических осложнений и летальных исходов у пациентов после имплантации HeartMate III, разделив их на две группы. В первую группу было включено 20 пациентов, получавших терапию варфарином, во второй группе (n = 15) в качестве антикоагулянтной терапии назначался апиксобан. За период наблюдения в течение 6 месяцев не было зарегистрировано достоверно значимых различий в развитии осложнений и летальных исходов между двумя группами [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности послеоперационного ведения детей и подростков после имплантации длительной механической поддержки кровообращения имеют решающее значение для стабильной работы искусственного желудочка сердца. Осознанная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия, мониторинг в раннем и отдаленном послеоперационном периоде за проводимой медикаментозной терапией, а также контроль лабораторных показателей при конверсии с одного препарата на другой позволяют снизить риски развития кровотечений и тромбозомболических осложнений у данной категории пациентов.

До недавнего времени гепарин и варфарин использовались в качестве препаратов выбора антикоагулянтной терапии у пациентов, находящихся на длительной механической поддержке кровообращения. С появлением новых групп антикоагулянтных препаратов интерес к их использованию значительно возрос, что связано с более удобным титрованием дозы, отсутствием в необходимости регулярного мониторинга показателей системы гемостаза и низкими рисками развития послеоперационных осложнений на фоне проводимого лечения.

В работе Muhammad Bakr Ghbeis et al. сообщили о собственном опыте проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в послеоперационном периоде у детей, нуждающихся в имплантации сис-

тем длительной механической поддержки кровообращения.

Обследование перед имплантацией МПК

1. Лабораторный мониторинг

Обязательное обследование

- Определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, основные показатели метаболизма

Дополнительные обследования

- Тромбоэластография с картированием тромбоцитов, уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), цистатин С, скрининг гепарин-индуцированной тромбоцитопении

2. Анамнез заболевания и семейный анамнез

- Кровотечения и тромбозы в анамнезе

При отягощенном анамнезе дополнительно

- Антикардиолипиды, бета-2 гликопротеин, волчанский антикоагулянт, фактор V Лейден, мутация гена протромбина 20210A, антитромбин 3 и белки C и S

После имплантации МПК

1. Нулевые сутки после операции

- После завершения гемостаза назначение бивалирудина в дозе 0,1–0,3 мг/кг/ч при начальном целевом АЧТВ 50–60 секунд, с последующим увеличением дозы в течение нескольких дней до достижения АЧТВ в пределах от 70 до 90 секунд.

2. Первые послеоперационные сутки

- *Паракорпоральный тип механической поддержки кровообращения*
 - Продолжается терапия бивалирудином. Начало приема антиагрегантов в течение 1–2 недель после имплантации. При развитии признаков образования фибрина или формирования сгустка на искусственном желудочке сердца возможно более раннее начало антиагрегантной терапии.
- *Интракорпоральный тип механической поддержки кровообращения*
 - Терапия бивалирудином или нефракционированным гепарином на ранних сроках с последующим переходом на непрямые антикоагулянты с поддержанием целевых показателей МНО от 2 до 3,5. На 5–7-е сутки к терапии добавить антиагреганты.

Авторы показали эффективное применение данного протокола при ведении детей и подростков после имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения [40].

Изменения в стратегии антикоагулянтной терапии с появлением прямого ингибитора тромбина бивалирудина, новых пероральных антикоагулянтов прямого действия и прямых ингибиторов фактора Ха открывают новые перспективы в персонализации подхода при лечении детей с имплантированными системами длительной механической поддержки кровообращения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58 (2): 303–312.
- Rossano JW, Shaddy RE. Heart failure in children: etiology and treatment. *J Pediatr*. 2014; 165 (2): 228–233.
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Adult and pediatric mechanical circulation: a guide for the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30: 507–515.
- Owens WR, Bryant R 3rd, Dreyer WJ, Price JF, Morales DL. Initial Clinical Experience With the HeartMate II Ventricular Assist System in a Pediatric Institution. *Artif Organs*. 2010; 34: 600–603.
- D'Alessandro D, Forest SJ, Lamour J, Hsu D, Weinstein S, Goldstein D. First reported use of the Heartware HVAD in the US as bridge to transplant in an adolescent. *Pediatr Transplantation*. 2012; 16: 356–359.
- Morales DLS, Adachi I, Peng DM, Sinha P, Lorts A, Fields K et al. Fourth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *Ann Thorac Surg*. 2020; 110 (6): 1819–1831.
- Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, Asif S, Duehrkop C, Fromell K et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunol Rev*. 2016; 274 (1): 245–269.
- Himmelreich G, Ullmann H, Riess H, Rosch R, Loebe M, Schiessler A, Hetzer R. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device. *ASAIO J*. 1995; 41 (3): M790–M794.
- Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost*. 2015; 13 (suppl 1): S72–S81.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006; 95: 362–372.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987; 70: 165–172.
- Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 95–104.
- Williams GD, Bratton SL, Nielsen NJ, Ramamoorthy C. Fibrinolysis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998; 12: 633–638.
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Adult and pediatric mechanical circulation: a guide for the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30: 507–515.
- Edmunds EL. The blood-surface interface. *Gravlee GP, editor. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice* 3 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2008).
- Kreuziger LB, Massicotte MP. Mechanical circulatory support: balancing bleeding and clotting in high-risk patients. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 61–68.
- Rosenthal DN, Almond CS, Jaquiss RD, Peyton CE, Auerbach SR, Morales DR et al. Adverse events in children implanted with ventricular assist devices in the United States: data from the pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (PediMACS). *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 569–577.
- Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23: 303–319.
- Severin T, Sutor AH. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost*. 2001; 27: 293–299.
- Vakil NH, Kanaan AO, Donovan JL. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Pediatric Population: A Review of Current Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17 (1): 12–30.
- Avila L, Amiri N, Yenson P, Khan S, Zavareh ZT, Chan AKC et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Pediatric Population: Implications for Clinical Probability Scores and Testing. *J Pediatr*. 2020; 226: 167–172.
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2457–2467.
- Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 413–417.
- Jones AJ, O'Mara KL, Kelly BJ, Samraj RS. The impact of antithrombin III use in achieving anticoagulant goals in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22: 320–325.
- Buck ML. Bivalirudin as an alternative to heparin for anticoagulation in infants and children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015; 20: 408–417.
- Campbell CT, Diaz L, Kelly B. Description of Bivalirudin Use for Anticoagulation in Pediatric Patients on Mechanical Circulatory Support. *Ann Pharmacother*. 2021; 55 (1): 59–64.
- Ghbeis MB, Vander Pluym CJ, Thiagarajan RR. Hemostatic challenges in pediatric critical care medicine – he-

- mostatic balance in VAD. *Front Pediatr.* 2021; 26: 625–632.
28. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Berlin heart EXCOR pediatric VAD IDE study investigators anti-thrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J.* 2016; 62: 719–727.
 29. Sylvia LM, Ordway L, Pham DT, DeNofrio D, Kieran M. Bivalirudin for treatment of LVAD thrombosis: a case series. *ASAIO J.* 2014; 60: 744–747.
 30. VanderPluym CJ, Cantor RS, Machado D, Boyle G, May L, Griffiths E et al. Utilization and outcomes of children treated with direct thrombin inhibitors on paracorporeal ventricular assist device support. *ASAIO J.* 2020; 66: 939–945.
 31. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, Boet A, Cesnjevar R, Chila T et al. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *Int J Artif Organs.* 2018 Jul; 41 (7): 385–392.
 32. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device. *ASAIO J.* 2016; 62: 719–27.
 33. Peng E, Kirk R, Wrightson N, Duong P, Ferguson L, Griselli M et al. An extended role of continuous flow device in pediatric mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 620–627.
 34. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein M, Lin A et al. Impact of a modified antithrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 1250–1257.
 35. O'Connor MJ, Lorts A, Davies RR, Fynn-Thompson F, Joong A, Maeda K et al. Early experience with the HeartMate 3 continuousflow ventricular assist device in pediatric patients and patients with congenital heart disease: A multicenter registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Jun; 39 (6): 573–579.
 36. Andreas M, Moayedifar R, Wieselthaler G, Wolzt M, Riebandt J, Haberl T et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with Vitamin K antagonism in left ventricular assist device patients. *Circ Heart Fail.* 2017; 10 (5): 1–6.
 37. Parikh V, Parikh U, Ramirez AM, Lamba H, George J, Fedson S et al. Novel oral anticoagulants in patients with continuous flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: S425.
 38. Schulte-Eistrup S, Mayer-Wingert N, Reiss N, Sindermann J, Warnecke H. Apixaban in HVAD patients non-compliant to standard vitamin-k-antagonism. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38: S68.
 39. Li S, Mahr C. Anticoagulation in the HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device: Are We Finally Moving the Needle? *ASAIO J.* 2022; 68 (3): 323–324.
 40. Ghbeis MB, Vander Pluym CJ, Thiagarajan RR. Hemostatic Challenges in Pediatric Critical Care Medicine – Hemostatic Balance in VAD. *Front Pediatr.* 2021; 9: 1–11.

Статья поступила в редакцию 15.09.2022 г.
The article was submitted to the journal on 15.09.2022

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-99-105

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ

*А.В. Фомичев¹, В.Н. Попцов², Д.А. Сирота¹, М.О. Жульков¹, А.Г. Едемский¹,
А.В. Протопопов¹, В.Е. Кливер³, А.И. Скокова², А.М. Чернявский¹, Д.С. Хван¹,
Х.А. Агаева¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель: сравнительный анализ отдаленных результатов трансплантации сердца с продленной и короткой холодовой ишемией. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 29 ортотопических трансплантаций сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов, выполненных в клинике Мешалкина в период с 2013 г. по настоящее время, от доноров из других регионов. В качестве группы контроля взяты 29 трансплантаций сердца с длительностью холодовой ишемии менее 4 часов, выполненных в этот же период. Минимальное расстояние между центром трансплантации и донорской базой – около 250 км (г. Барнаул), максимальное – около 850 км (г. Красноярск). Проведен анализ выживаемости реципиентов, а также особенностей послеоперационного периода. **Результаты.** Выживаемость на госпитальном этапе в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила 89,7% (n = 26) при 3 летальных случаях (10,3%). Во второй группе (<240 мин) госпитальная выживаемость составила 79,3% (n = 23) при 6 (20,7%) летальных исходах. По данным анализа выживания Каплана–Мейера, различия между группами не выявлено (Log-Rank Test, P 1/4 0,59). Также длительность холодовой ишемии трансплантата не оказала отрицательного влияния на риск отторжения сердца, риск возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца. **Заключение.** Трансплантация сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов не продемонстрировала худших результатов по сравнению с короткой ишемией трансплантата, что дает основания для дальнейшего накопления опыта использования доноров сердца из отдаленных регионов.

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительность холодовой ишемии.

MID-TERM AND LONG-TERM OUTCOMES FOLLOWING HEART TRANSPLANTATION WITH PROLONGED COLD ISCHEMIA

*A.V. Fomichev¹, V.N. Poptsov², D.A. Sirota¹, M.O. Zhulkov¹, A.G. Edemskiy¹,
A.V. Protopopov¹, V.Y. Kliver³, A.I. Skokova², A.M. Chernyavskiy¹, D.S. Khvan¹,
K.A. Agayeva¹*

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

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

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Objective: comparative analysis of long-term outcomes following heart transplantation (HT) with prolonged and short cold ischemia. **Materials and methods.** We analyzed the data of 29 orthotopic HT with >4 hours of cold

Для корреспонденции: Фомичев Алексей Вячеславович. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
Тел. (913) 487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

Corresponding author: Alexey Fomichev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation.
Phone: (913) 487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

ischemia. The transplant surgery was performed at Meshalkin National Medical Research Center between 2013 and the present time. Organs were obtained from donors from other regions. The control group consisted of 29 HTs with cold ischemia <4 hours, performed in the same period. The minimum distance between the transplant center and the donor base was about 250 km (Barnaul); the maximum distance was about 850 km (Krasnoyarsk). Recipient survival and postoperative peculiarities were analyzed. **Results.** In-hospital survival in the prolonged cold ischemia group was 89.7% (n = 26) with 3 deaths (10.3%). In the second group (<240 min), in-hospital survival was 79.3% (n = 23) with 6 (20.7%) deaths. The Kaplan-Meier survival analysis showed no difference between the groups (Log-Rank Test, P 1/4 0.59). In addition, cold ischemia time did not increase the risk of graft rejection and the risk of transplant coronary artery disease (TCAD). **Conclusion.** HT with cold ischemia >4 hours did not have worse outcomes than in short graft ischemia. This provides grounds for further accumulation of experience in the use of heart donors from remote locations.

Keywords: heart transplantation, cold ischemia time.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире все большее число людей нуждаются в трансплантации сердца ввиду прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Низкий уровень органного донорства и критический дефицит донорских органов остается камнем преткновения в области трансплантации органов и тканей в России. Несмотря на некоторое улучшение, достигнутое за последние годы, Россия все еще очень далека от лидирующих позиций в рейтинге органного донорства. Большое количество регионов вообще не участвуют в программе органного донорства и трансплантации. Реальный уровень развития органного донорства и трансплантологии определяют лишь несколько регионов, в большинстве остальных выполняются единичные трансплантации органов [2]. Это диктует необходимость поиска путей оптимального использования невостребованных органов из регионов со слабым развитием органного донорства. Использование органов из отдаленных регионов связано с рядом лимитирующих факторов, связанных со сложностью оценки качества донорского сердца, длительной транспортировкой, сложностями логистики, и конечно, длительной ишемией донорского органа. Общеизвестно, что запредельная ишемия донорского сердца сопровождается высоким риском дисфункции трансплантата и высокой летальностью [3]. Согласно российским национальным рекомендациям по трансплантации сердца, холодная ишемия более 4 часов сопровождается ухудшением функции миокарда, а при использовании сердец с длительной ишемией стоит рассматривать лишь доноров молодого возраста [4]. В доступных публикациях отсутствует единое мнение о безопасном «пороге» холодной ишемии донорского сердца и о критериях отбора доноров и реципиентов при длительной транспортировке.

На данный момент нет четких критериев, которые бы позволили достоверно сказать, что увеличение времени холодной ишемии может привести к фатальным последствиям для пациента, не изучены факторы риска. В статье представлен анализ опыта

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, специфика организации донорской службы заключается в постоянном взаимодействии с соседними регионами, длительной транспортировке донорских сердец.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 58 трансплантаций сердца, выполненных в период с 20 июля 2012 г. по 23 октября 2019 г. В зависимости от времени холодной ишемии трансплантата пациенты разделены на две группы. Первую группу исследования составили 29 реципиентов, которым была произведена ОТС с холодной ишемией донорского сердца >240 мин, вторую группу – 29 реципиентов с короткой холодной ишемией донорского сердца (<240 мин). Исходные данные реципиентов представлены в таблице.

Таблица

Характеристика пациентов
Patient characteristics

Характеристика	Группа 1 (>240 мин)	Группа 2 (<240 мин)
Возраст, лет	42 [33–51]	47 [36–50]
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,3–31]	26,4 [22,4–29,5]
Пол		
Мужчины	20 (69%)	27 (93,1%)
Женщины	9 (31%)	2 (6,9%)
Диагноз		
ДКМП	25 (86,2%)	15 (51,7%)
ИКМП	3 (9,6%)	12 (37,9%)
ГКМП	0	1 (3,4%)
Ревматизм	0	1 (3,4%)
ВПС	1 (3,4%)	0
Время холодной ишемии миокарда, мин	350 [300–390] (240–456)	165 [150–180] (135–240)
Статус ургентности (UNOS)		
1a	3 (10,3%)	2 (6,9%)
1б	5 (17,2%)	2 (6,9%)
2	21 (72,4%)	25 (86,2%)
LVAD	6 (20,6%)	3 (10,3%)
ЭКМО	4 (15,4%)	2 (6,9%)

Механическая поддержка кровообращения (VAD) в качестве моста к трансплантации выполнялась 8 пациентам (27,6%) из 1-й группы и 3 пациентам из 2-й группы (9,6%). ЭКМО в качестве моста к ОТС в 1-й группе выполнялась 4 пациентам (13,7%), во 2-й – 2 пациентам.

Причиной длительной ишемии трансплантата являлась длительная транспортировка из смежных регионов: Кемеровская область, Красноярский край, Алтайский край. Из Кемеровской области и Алтайского края транспортировка осуществлялась на служебном транспорте (автомобиль), из Красноярского края – с использованием гражданской авиации.

Критерии селекции посмертных доноров были стандартными. Во всех случаях выполнялись одnogруппные пересадки с учетом соответствия по конституции донора и реципиента. Распределение по полу доноров значимо не различалось. Доноры с инотропной поддержкой более 20 мг/кг/мин (дофамин или добутамин) или другими адренергическими препаратами в аналогичных дозах, несмотря на агрессивную оптимизацию пред- и постнагрузки, не рассматривались. Медиана возраста доноров в группе длительной ишемии составила 40 (34–46) лет, в группе короткой ишемии – 43 (40–51) года. Критерии оценки донорского сердца были стандартными, доноры с расширенными критериями не рассматривались. Техника изъятия и метод консервации сердца были стандартными.

При выполнении ОТС использовалась бикавальная методика. Для оценки объемных характеристик сердца реципиента после трансплантации, давления в легочной артерии всем пациентам выполнялась контрольная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) непосредственно после операции, на 5–10-е сут, и через 1 мес. Также выполнялся анализ риска отторжения донорского сердца на основании результатов эндомикардиальной биопсии согласно рекомендованной классификации ISHLT–WF 2004 г. (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004).

В качестве первичной конечной точки взята общая выживаемость реципиентов. Максимальный период наблюдения реципиентов составил 137 недель в группе длительной ишемии трансплантата и 124 недели в группе короткой ишемии трансплантата. Также проанализировали показатели инотропного индекса на момент отключения от аппарата искусственного кровообращения, различия в частоте дисфункции трансплантата и необходимость механической поддержки сердца в периоперационном периоде, отторжение трансплантата, а также анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

Учитывая малый размер выборки и ненормальный характер распределения (согласно критерию Шапиро–Уилка), данные представлены в виде: ме-

диана, 1-, 3-й квартиль. Использовались критерии непараметрической статистики: для сравнения независимых выборок – Манна–Уитни. Для выявления предикторов летальности использовался однофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность инотропной поддержки

Первичная дисфункция трансплантата и необходимость в продолжении механической поддержки сердца в послеоперационном периоде в группе с длительной ишемией трансплантата возникла всего у 4 пациентов (15,4%), в группе с короткой холодовой ишемией – у 3 пациентов (11,5%) (рис. 1). Этим пациентам выполнялось подключение веноартериального ЭКМО с периферической канюляцией. Уровень инотропной поддержки на момент остановки искусственного кровообращения представлен инотропным индексом, при этом значимой разницы между двумя группами не было выявлено ($p = 0,13$) (рис. 2). Меди-

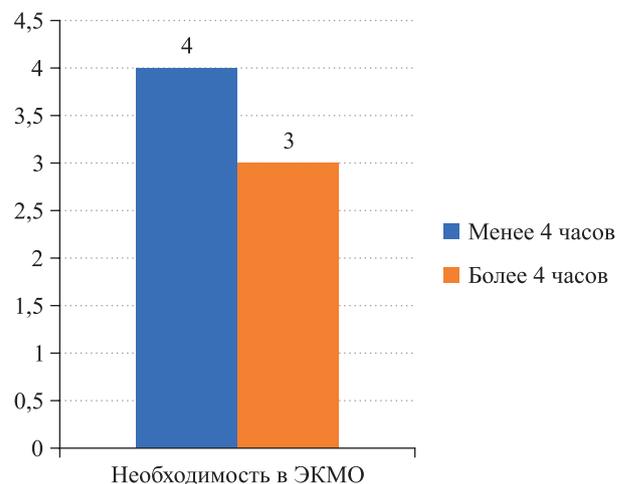


Рис. 1. Потребность в ЭКМО в послеоперационном периоде в исследуемых группах

Fig. 1. Need for ECMO in the postoperative period in the study groups

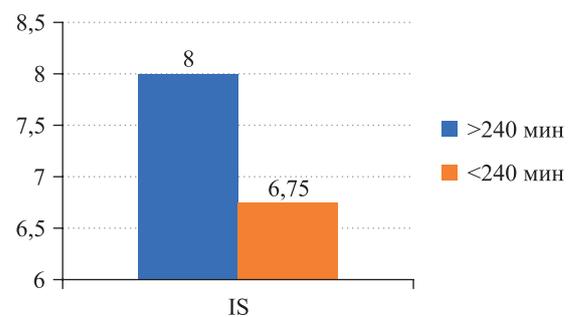


Рис. 2. Инотропный индекс в исследуемых группах

Fig. 2. Inotropic score in the study groups

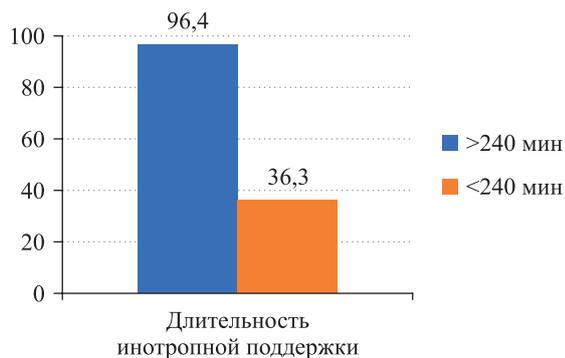


Рис. 3. Длительность инотропной поддержки в исследуемых группах

Fig. 3. Duration of inotropic support in the study groups

ана инотропного индекса в 1-й группе 8 (4–14,75), во 2-й – 6,75 (3,25–8). Общая длительность инотропной поддержки была несколько больше в группе длительной ишемии трансплантата ($p < 0,05$) (рис. 3).

Выживаемость на госпитальном этапе в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила – 89,7% ($n = 26$) при 3 летальных случаях (10,3%). Структура летальности в группе длительной холодовой ишемии: 1 пациент погиб вследствие первичной дисфункции трансплантата, 2 пациента – по причине исходно тяжелого состояния (операция отчаяния), IA (UNOS) (рис. 4).

В одном случае причиной являлась выраженная правожелудочковая недостаточность после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), в другом случае – интраоперационное массивное диффузное кровотечение на фоне коагулопатии, что было обусловлено крайне тяжелым предтрансплантационным статусом реципиента. Во второй группе (<240 мин) госпитальная выживаемость составила 79,3% ($n = 23$) при 6 (20,7%) летальных исходах. Структура летальности представлена на рис. 5. Причиной летальности явились острое отторжение, дисфункция трансплантата, ишемический инсульт, госпитальная пневмония, трикуспидальная недостаточность. Таким образом, летальность по причине первичной дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у одного пациента в каждой группе. По данным анализа выживания Каплана–Мейера, разницы между группами не выявлено (Log-Rank Test, $P 1/4 0,59$) (рис. 6).

В отдаленном послеоперационном периоде в группе короткой ишемии трансплантата 3 пациента умерли по неизвестным причинам, один пациент погиб вследствие течения выраженной трикуспидальной недостаточности после ятрогенного повреждения хордального аппарата трикуспидального клапана во время биопсии миокарда, двое пациентов погибли по причине тяжелого течения коронавирусной ин-

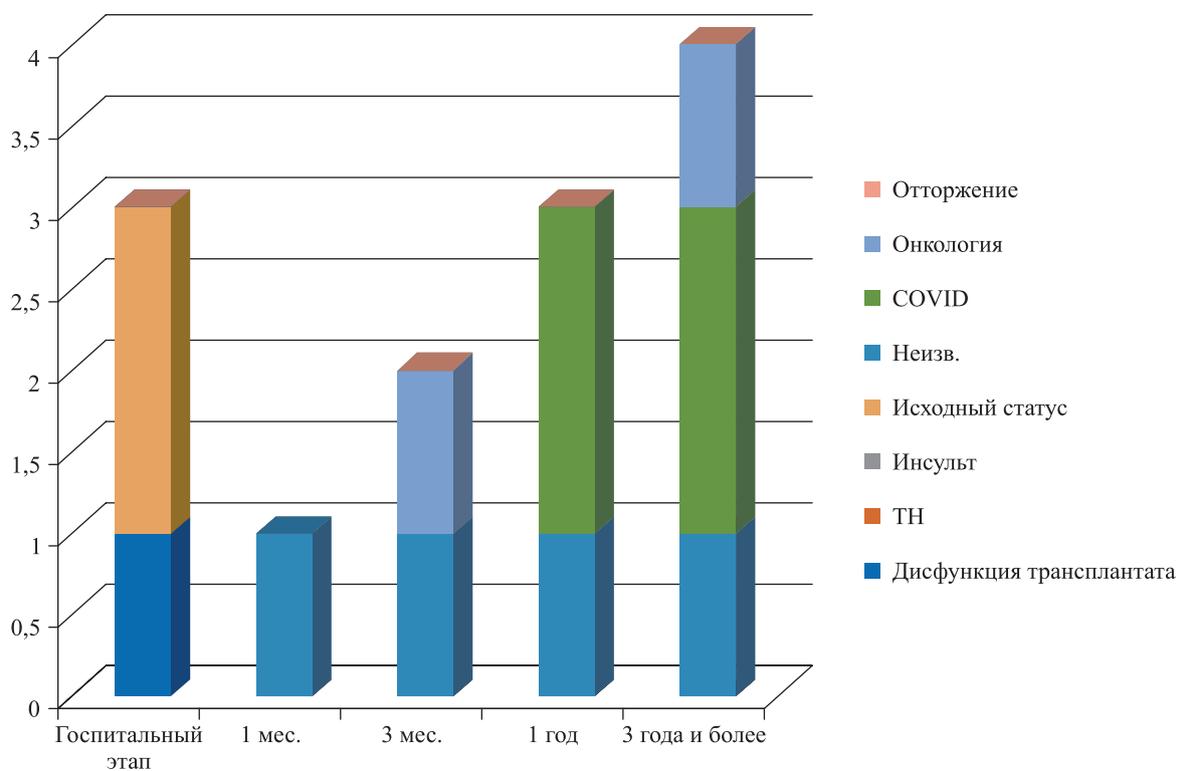


Рис. 4. Структура летальности в группе с длительной ишемией трансплантата

Fig. 4. Mortality patterns in the prolonged graft ischemia group

фекции, одна пациентка – вследствие абдоминальной инфекции (рис. 5). В группе длительной холодовой ишемии трансплантата через 1 и 3 месяца один пациент погиб по неизвестным причинам, один – вследствие прогрессирования онкологического заболевания, в среднесрочном и отдаленном периодах один пациент погиб вследствие онкологии, четверо – вследствие новой коронавирусной инфекции.

В средне- и долгосрочном периоде значимая болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) выявлена у 3 пациентов из группы длительной ишемии трансплантата и у 6 пациентов из группы короткой ишемии трансплантата (рис. 7).

При анализе частоты и степени острого клеточного отторжения в исследуемых группах в первые 30 дней после трансплантации на основании класси-

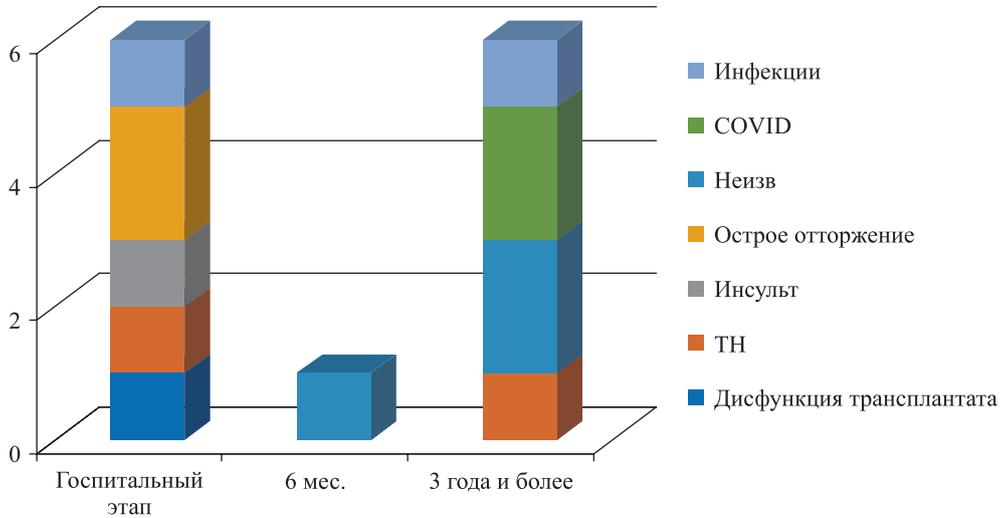


Рис. 5. Структура летальности в группе с короткой ишемией трансплантата

Fig. 5. Mortality patterns in the short graft ischemia group

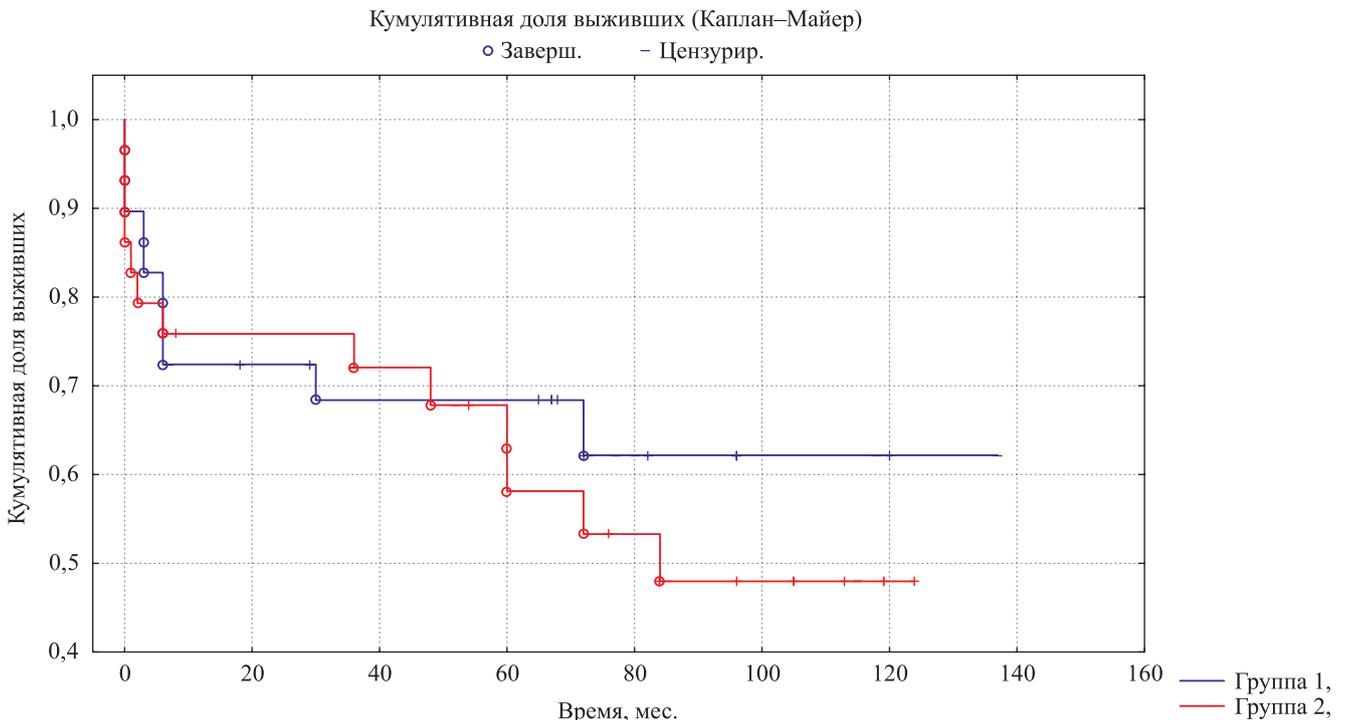


Рис. 6. Выживаемость реципиентов в группах за весь период наблюдения (мес.). Log-Rank Test (Spreadsheet1) $WW = -1,376$, $Sum = 21,231$, $Var = 5,4010$, $Test\ statistic = -0,592046$, $p = 0,55382$

Fig. 6. Recipient survival for the entire follow-up period (months). Log-Rank Test (Spreadsheet1) $WW = -1.376$, $Sum = 21.231$, $Var = 5.4010$, $Test\ statistic = -0.592046$, $p = 0.55382$

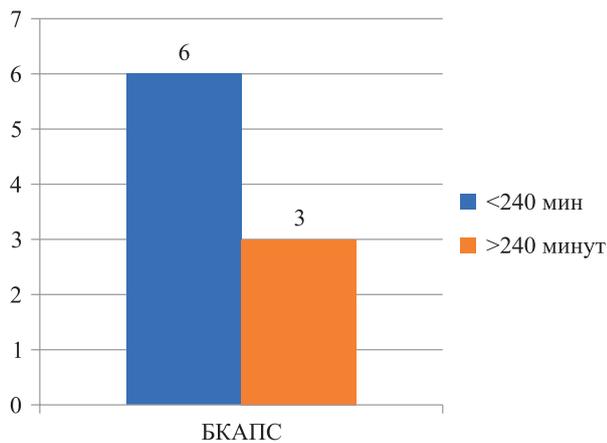


Рис. 7. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца в исследуемых группах

Fig. 7. Transplant coronary artery disease in the study groups

фикации Международного общества трансплантации сердца и легких (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004) показано, что длительность холодовой ишемии трансплантата не оказала отрицательного влияния на результаты ТС в 30-дневном периоде наблюдения. Изучаемые группы реципиентов характеризовались доминирующей легкой степенью отторжения (G1R), не требующей радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на активное развитие перфузионных технологий и попытки оптимизировать пул донорских органов, тема использования доноров сердца с расширенными критериями, и в частности, сердец с длительной холодовой ишемией, остается актуальной [5].

Учитывая тот факт, что в ряде случаев донорские сердца после длительной транспортировки, как органы от доноров с расширенными критериями, в нашем исследовании имплантировались ургентным реципиентам, исходная тяжесть пациентов в исследуемой группе была несколько выше, чем в группе сравнения. Два летальных случая были связаны именно с терминальным состоянием реципиентов, которым трансплантация сердца выполнялась как «операция отчаяния». Однако это не привело к более высокой летальности в группе с длительной ишемией трансплантата. Некоторые авторы выделяют предшествующую механическую поддержку как фактор риска неблагоприятного исхода [6].

Несомненно, современные реалии внесли свою лепту в течение посттрансплантационного периода реципиентов. Всего 6 человек в обеих группах умерли вследствие осложнений новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то что в группе с длительной ишемией от COVID умерло 4 человека, а в группе

сравнения – два, мы не получили достоверной разницы в выживаемости реципиентов в группах. Анализ одного из основных потенциальных негативных факторов длительной ишемии – первичной дисфункции трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения, также не выявил преимущества короткой ишемии трансплантата.

Одним из выявленных последствий негативного влияния продленной ишемии донорского сердца стала длительность и более высокие дозы инотропной поддержки в раннем послеоперационном периоде.

К сожалению, нам не удалось определить порог безопасного времени холодовой ишемии, вероятно, по причине малой выборки наблюдений.

В доступных публикациях много данных, свидетельствующих о неблагоприятном влиянии холодовой ишемии более 240 минут на результаты трансплантации.

Подобные результаты получили авторы из Испании, которые проанализировали результаты трансплантации сердца в 17 центрах Испании за 2008–2018 гг. Сделаны выводы о неблагоприятном влиянии длительности холодовой ишемии более 4 часов на месячную и годовую летальность [5].

Группа авторов из США при анализе результатов 317 трансплантаций сердца определила, что каждый час холодовой ишемии увеличивает риск первичной дисфункции трансплантата в 1,8 раза [6].

Несомненно, существует ряд публикаций, демонстрирующих возможность трансплантации сердца с ишемией трансплантата более 300 минут и более.

Ученые из США установили, что трансплантация сердца с холодовой ишемией более 5 часов сопровождается худшей выживаемостью при наличии таких факторов риска, как ЭКМО и диализ в предоперационном периоде, диагноз ишемической кардиомиопатии, а также при использовании доноров 0(I) группы [7].

Авторы из больницы имени С.П. Боткина и НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выделяют оптимальную длительность холодовой ишемии (менее 180 минут) и длительную (более 240 минут). Пороговым значением считают 300 минут, при наличии факторов риска (пожилой возраст, высокие дозы инотропной поддержки и др.) этот порог превышать не рекомендуют [8].

Анализ результатов 323 трансплантаций сердца позволил авторам установить безопасность трансплантации сердца с холодовой ишемией как минимум до 300 минут [9].

Интересный анализ результатов 26 996 трансплантаций сердца (UNOS) был выполнен авторами из США. Пациенты были разделены на группы в зависимости от расстояния между центром трансплантации и донорской базой; 134 трансплантации были выполнены с длительной транспортировкой

более чем на 1500 миль и длительностью холодовой ишемии 7,5 часа. Не было выявлено значимой разницы в 1-летней и 5-летней выживаемости между группами [10].

Анализ данных литературы затрудняется неоднородностью исследований – разная география, принципы распределения органов, особенности отдельных центров, опыт.

Несмотря на внешние факторы, влияющие на анализ данных, по мере накопления опыта, учитывая особенности организации системы органного донорства в Сибирском федеральном округе, ближайшие и отдаленные результаты трансплантации сердца с продленной холодовой ишемией сравнимы с результатами трансплантации сердца с ишемией менее 240 минут. Очевидно, что использование донорских органов с продленной холодовой ишемией имеет свои критерии включения и исключения, факторы риска, необходим четкий алгоритм использования этой категории доноров, который будет учитывать все возможные особенности регионов и отдельных центров трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация сердца с длительностью холодовой ишемии более 4 часов не продемонстрировала худших результатов по сравнению с короткой ишемией трансплантата. Учитывая малый опыт, не удалось выявить пороговое значение ишемии и предикторы летальности. Однако показатели выживаемости после трансплантации сердца с продленной холодовой ишемией дают основания для дальнейшего накопления опыта использования доноров сердца из отдаленных регионов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Shafiq F, Wang Y, Li G et al.* Clinical outcome of donor heart with prolonged cold ischemic time: A single-center study. *J Card Surg.* 2019; 35 (2): 397–404. doi: 10.1111/jocs.14404.
2. *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. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>.

3. *Nicholas R, Thomas Helen L et al.* The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. Original articles. *Clinical transplantation.* 2008 Aug 27; 86 (Issue 4): 542–547. doi: 10.1097/TP.0b013e31818149b9.
4. Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации. 2013. Heart transplantation. National clinical guidelines. 2013.
5. *Valero-Masa MJ, González-Vilchez F, Almenar-Bonet L et al.* Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry. *Int J Cardiol.* 2020; 319: 14–19.
6. *Nicoara A, Ruffin D et al.* Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risks. *American Journal of Transplantation.* 2018; 18 (Issue 6): 1461–1470. <https://doi.org/10.1111/ajt.14588>.
7. *Tang P, Lei L et al.* Risk factors for heart transplantation survival with greater than 5 h of donor heart ischemic time. *Journal of Cardiac Surgery.* 2021 Aug; 36 (8): 2677–2684. doi: 10.1111/jocs.15621.
8. *Тенчурина ЭА, Минина МГ.* Современные представления о критериях селекции доноров сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (3): 174–181. *Tenchurina EA, Minina MG.* Modern ideas in heart donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (3): 174–181. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-174-181>.
9. *Yeen W, Polgar A, Guglin M et al.* Outcomes of adult orthotopic heart transplantation with extended allograft ischemic time. *Transplant Proc.* 2013; 45 (6): 2399–2405.
10. *Gaffey AC, Chen CW, Chung JJ et al.* Extended distance cardiac allograft can successfully be utilized without impacting long-term survival. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (9): 968–972. doi: 10.1016/j.healun.2017.04.002.

*Статья поступила в редакцию 25.08.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.08.2022*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-106-112

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСТРОЙСТВА ГЕНЕРАЦИИ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА В СИСТЕМАХ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

А.С. Бучнев, А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, А.А. Дробышев, Н.В. Грудинин

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

Цель работы: исследование эффективности устройства генерации пульсирующего потока крови при работе осевого насоса с постоянной скоростью вращения для использования в системе обхода левого желудочка сердца. **Материалы и методы.** Устройство генерации пульсирующего потока, именуемое в дальнейшем «пульсатор», состоит из переменного гидравлического сопротивления, выполненного в виде корпуса с установленной внутри него трубкой из эластичного биосовместимого материала с внутренним диаметром 11 мм. В систолической фазе левого желудочка сердца за счет систолического давления эластичная трубка полностью раскрывается, минимизируя сопротивление выброса крови. В диастолической фазе за счет присасывающего действия насоса, работающего в режиме постоянных оборотов, эластичная трубка частично смыкается, создавая потоку крови дополнительное гидравлическое сопротивление, что приводит к уменьшению диастолического аортального давления. Сравнительная оценка работы осевого насоса в пульсирующем и неппульсирующем режиме проводилась на гидродинамическом стенде, имитирующем сердечно-сосудистую систему с расчетом индексов: пульсации артериального давления (I_p), внутринасосной пульсации потока (ΔQ), энергии эквивалентного давления (ЕЕР) и избыточной гемодинамической энергии (SHE). **Результаты.** При сравнении работы осевого насоса в пульсирующем и непрерывном режиме индекс пульсации артериального давления увеличивался в $2,13 \pm 0,2$ раза, индекс внутринасосной пульсации увеличивался в $3,2 \pm 0,2$ раза, индекс SHE увеличивался в $2,7 \pm 0,15$ раза, индекс ЕЕР оставался без изменения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, обход левого желудочка сердца, непрерывный поток, пульсирующий поток, гидродинамический стенд, осевой насос.

HEMODYNAMIC EVALUATION OF PULSATILE-FLOW GENERATING DEVICE IN LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES

A.S. Buchnev, A.P. Kuleshov, O.Yu. Esipova, A.A. Drobyshev, N.V. Grudinin

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

Objective: to investigate the efficiency of a device that generates pulsatile flow during constant-speed axial-flow pump operation for use in left ventricular assist devices. **Materials and methods.** The pulsatile flow-generating device, hereinafter referred to as «pulsator», consists of a variable hydraulic resistance made in the form of a hull. A tube of elastic biocompatible material featuring an inner diameter of 11 mm is installed inside it. In the systolic phase of the left ventricle, due to systolic pressure, the elastic tube is fully opened, minimizing resistance to blood ejection. In the diastolic phase, due to suction action of the flow pump operating in constant revolutions, the elastic tube partially closes, creating additional hydraulic resistance to blood flow, which leads to reduced diastolic aortic pressure. Comparative assessment of axial-flow pump operation in pulsating and non-pulsating modes was carried out on a hydrodynamic stand that simulated the cardiovascular system. The following indices were calculated: arterial pressure pulsation (I_p), in-pump flow pulsation (ΔQ), energy equivalent pressure (EEP) and surplus hemodynamic energy (SHE). **Results.** When comparing axial-flow pump operation in pulsatile and

Для корреспонденции: Бучнев Александр Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел (926) 470-09-88. E-mail: labbts@mail.ru

Corresponding author: Alexander Buchnev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (926) 470-09-88. E-mail: labbts@mail.ru

continuous mode, arterial pressure pulsation index, in-pump pulsation index, and SHE index increased by 2.13 ± 0.2 , 3.2 ± 0.2 , and 2.7 ± 0.15 times, respectively, while EER index remained unchanged.

Keywords: heart failure, left ventricular assist devices, continuous flow, pulsatile flow, hydrodynamic stand, axial-flow pump.

ВВЕДЕНИЕ

В системах вспомогательного кровообращения, используемых в качестве моста к трансплантации и направленной терапии, в клинической практике все чаще используют насосы непрерывного потока (ННП) вместо насосов пульсирующего потока (НПП). Это связано с рядом преимуществ ННП перед НПП: размещение внутри грудной полости за счет малых весо-габаритных характеристик, оптимальных энергетических затрат устройства и эксплуатационных характеристик. Это способствовало увеличению количества различных моделей ННП и их массовому распространению, что привело к росту имплантаций данных устройств и значительному повышению выживаемости пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (СН) [1–3]. Однако при исследовании большого числа ННП в условиях длительного применения обнаружился ряд осложнений, которые являлись следствием низкой артериальной пульсации. К ним относятся желудочно-кишечные кровотечения, артериовенозная мальформация, недостаточность аортального клапана и др. [4–6].

В связи с поиском решений снижения осложнений в ряде работ показана необходимость увеличения уровня пульсации потока не только в экстракорпоральных системах, но и в имплантируемых системах, включая системы обхода левого и правого желудочка сердца (ОЛЖ и ОПЖ) [7–9]. В последнее десятилетие внимание многих исследователей было направлено на разработку методов повышения уровня пульсовой волны потока с использованием принципа кардиосинхронизированной модуляции скорости на-

сосов [10–14]. Основным недостатком данного метода является инерционность большинства насосов вспомогательного кровообращения, которая не позволяла получить заданную артериальную пульсацию, особенно при повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, остаются открытыми вопросы, связанные с уровнем гемолиза в крови в режиме модуляции скорости оборотов ННП [15].

Ранее для повышения уровня пульсации в ННП нами был предложен метод с использованием параллельного подключения к насосу (вход–выход) канала рециркуляции [16–17]. При этом работа системы обеспечивалась установленным в канале рециркуляции управляемым электромеханическим клапаном, который требовал относительно большой мощности для перекрытия канала рециркуляции в систолической фазе [18].

В настоящей работе показан более эффективный вариант устройства повышения уровня пульсирующего потока в ННП, который имеет множество потенциальных преимуществ, основным из которых является реализация автономной работы (без внешних источников управления и сигналов сердечного ритма) и формирование кардиосинхронизированного пульсирующего потока и давления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Повышение уровня пульсирующего потока основано на присоединении к входной магистрали ННП пульсатора (рис. 1), выполненного в виде корпуса (1) с установленной внутри него трубкой из эластичного биосовместимого материала (полиуретан) с внутрен-

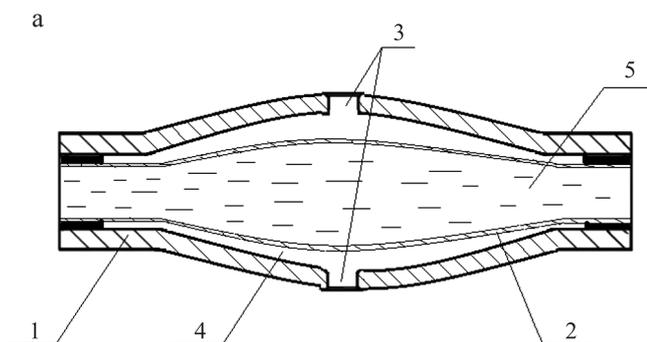


Рис. 1: а – схема пульсатора (1 – корпус; 2 – эластичная трубка; 3 – отверстия; 4 – воздушная полость; 5 – проточный тракт); б – внешний вид пульсатора

Fig. 1: а – schematic diagram of pulsator (1 – hull; 2 – elastic tube; 3 – holes; 4 – air cavity; 5 – flow path); б – external view of pulsator

ним диаметром 11 мм (2). Между корпусом и трубкой образуется воздушная полость (4), которая сообщается через отверстия (3) в корпусе с атмосферой.

Пульсатор работает следующим образом: в систолической фазе эластичная трубка за счет давления в левом желудочке (ЛЖ) и работы ННП полностью раскрывается, уменьшая перепад давления внутри эластичной трубки (2) и формируя максимальную амплитуду потока и давления.

В диастолической фазе при снижении давления в ЛЖ и присасывающего действия ННП давление внутри эластичной трубки (2) снижается, приводя к частичному смыканию эластичной трубки и увеличению гидравлического сопротивления потоку из ЛЖ в ННП, что приводит к уменьшению артериального диастолического давления. Таким образом, на выходе ННП формируется кардиосинхронизированное пульсирующее давление и поток (режим сопулсации).

На первом этапе исследований была проведена оценка эффективности работы пульсатора на гидродинамическом стенде (ГС) при подключении осевого насоса в режиме обхода левого желудочка сердца. Конструкция используемого гидродинамического стенда была ранее описана в работе А.С. Бучнева с соавт. [16]. На рис. 2 приведен общий вид ГС, который состоит из осевого ННП (1) – аппарат вспомогательного кровообращения носимый (АВК-Н,

Россия), пульсатора (2), установленного во входную магистраль (3) ННП. В качестве имитатора ЛЖ сердца (5) использовали пульсирующий насос Medos 80 mL (Medos, Germany) с пневматическим приводом СИНУС-ИС (МЗЭМА, Россия). Выход ННП (4) подключен к аорте, выполненной в виде резервуара с воздушной подушкой (6), связанной с системным периферическим сопротивлением (10) и венозным резервуаром (7). В качестве правого желудочка сердца использовался макетный образец имплантируемого осевого насоса ВИШ (Россия) (8). Поток в насосе и аорте измеряли с помощью ультразвукового расходомера T402 (Transonic Systems Inc., США) (15, 16). Давление в ЛЖ, аорте и левом предсердии измеряли с помощью датчиков давления (Edwards Life, USA) (12–14). Предварительно на гидродинамическом стенде моделировали условия нормы, которые задавались изменением пневматического давления ЛЖ, параметрами аортальной емкости, системного и легочного сопротивлений в соответствии с рекомендациями G.M. Pantalos et al. [19], системный расход составлял $5,0 \pm 0,2$ л/мин, артериальное давление $118/81 \pm 5$ мм рт. ст. Для регистрации гемодинамических параметров использовали многоканальный модуль Ангиотон (Biosoft-М, Россия) с записью на персональном компьютере в программе Pumpax (Biosoft-М, Россия).

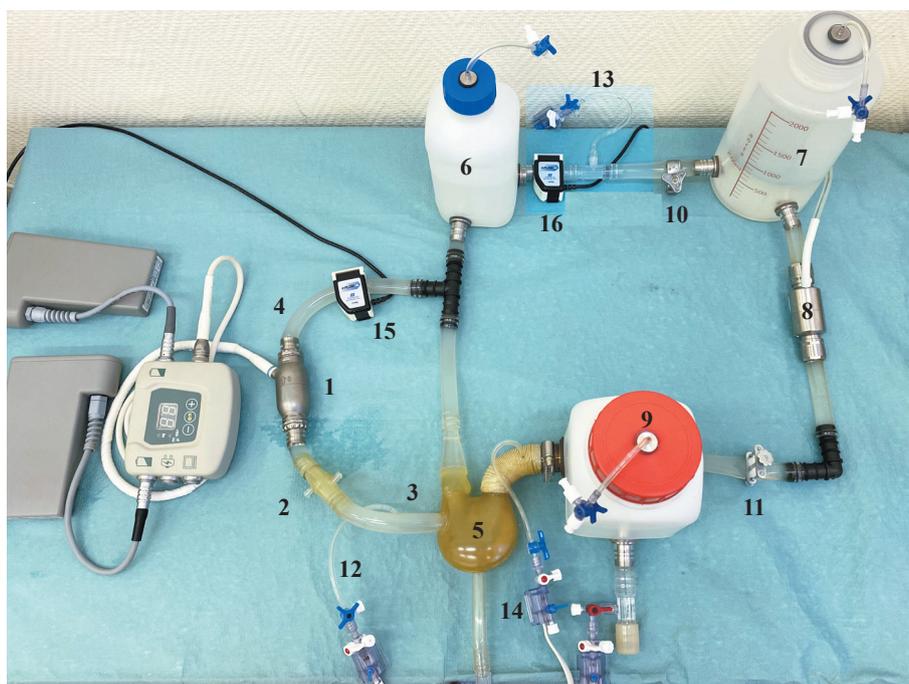


Рис. 2. Гидродинамический стенд: 1 – ННП (АВК-Н); 2 – пульсатор; 3 – входная канюля; 4 – выходная канюля; 5 – ИЖС; 6 – аортальный резервуар; 7 – венозный резервуар; 8 – ННП (ВИШ); 9 – левое предсердие; 10 – системное гидравлическое сопротивление; 11 – легочное сопротивление; 12–14 – датчики давления; 15, 16 – датчики расходов

Fig. 2. Hydrodynamic stand: 1 – non-pulsatile flow pump (AVK-N); 2 – pulsator; 3 – inlet cannula; 4 – outlet cannula; 5 – artificial heart ventricles; 6 – aortic reservoir; 7 – venous reservoir; 8 – non-pulsatile flow pump (VISH); 9 – left atrium; 10 – systemic hydraulic resistance; 11 – pulmonary resistance; 12–14 – pressure sensors; 15, 16 – flow sensors

Режим сердечной недостаточности задавался изменением давления в ЛЖ сердца и системного периферического сопротивления без изменения аортальной емкости. При этом были установлены следующие параметры: средний аортальный расход $2,7 \pm 0,3$ л/мин, аортальное давление $80/55 \pm 5$ мм рт. ст. При включении ННП давление в ИЖС устанавливали на уровне 60 ± 5 мм рт. ст. (закон Франка–Старлинга). После этого запускали непрерывный и пульсирующий режимы работы насоса.

Аортальная пульсация, получаемая в ходе экспериментов, анализировалась на основании индекса пульсации (I_p), рассчитанного по формуле:

$$I_p = (P_{\text{ао(макс.)}} - P_{\text{ао(мин.)}}) / P_{\text{ао(ср.)}}$$

где $P_{\text{ао(макс.)}}$ – артериальное систолическое давление; $P_{\text{ао(мин.)}}$ – артериальное диастолическое давление; $P_{\text{ао(ср.)}}$ – среднее артериальное давление.

Избыточная гемодинамическая энергия (SHE) рассчитывалась по уравнению Шепарда [20]:

$$\text{SHE}(\text{ergs/cm}^3) = 1332 \times (\text{ЕЕР} - P_{\text{ао(ср.)}}),$$

где эквивалентная энергия давления (ЕЕР) рассчитывалась по формуле:

$$\text{ЕЕР}(\text{mmHg}) = \int_{t_1}^{t_2} fp \, dt / \int_{t_1}^{t_2} f \, dt,$$

где $f(t)$ – временная кривая аортального потока за фиксированный период времени, $p(t)$ – временная кривая давления в аорте за тот же период времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На рис. 3 представлены гемодинамические параметры, снятые на ГС при моделировании физиологической нормы (а) и сердечной недостаточности (б). В норме системный расход составлял $5,0 \pm 0,2$ л/мин, артериальное давление $118/81 \pm 5$ мм рт. ст. При СН системный расход был снижен до $2,7 \pm 0,2$ л/мин и артериальное давление до $80/55 \pm 5$ мм рт. ст.

На рис. 4 представлены гидродинамические параметры при работе насоса в непрерывном ($n = 9200$ об/мин) и пульсирующем режимах ($n = 10\,000$ об/мин). При этом увеличение скорости насоса при работе пульсатора производили для поддержания среднего артериального давления и системного расхода на том же уровне, что и при работе в непрерывном режиме.

Параметры гемодинамики при работе ННП в непрерывном режиме: системный расход ($5,0 \pm 0,2$ л/мин), артериальное давление (95 ± 5 мм рт. ст.),

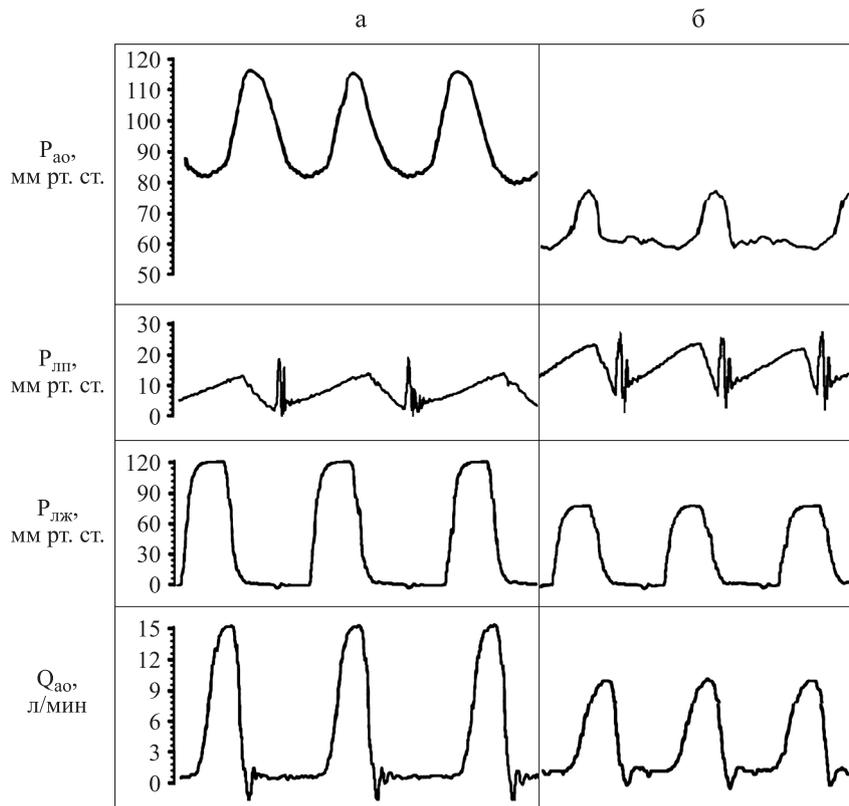


Рис. 3. Сравнительные результаты гемодинамических параметров в норме (а) и при сердечной недостаточности (б). $P_{\text{ао}}$ – артериальное давление; $P_{\text{лп}}$ – давление в левом предсердии; $P_{\text{лж}}$ – давление в левом желудочке; $Q_{\text{ао}}$ – системный кровоток

Fig. 3. Comparative results of hemodynamic parameters in norm (а) and in heart failure (б). $P_{\text{ао}}$ – arterial pressure; $P_{\text{лп}}$ – left atrial pressure; $P_{\text{лж}}$ – left ventricular pressure; $Q_{\text{ао}}$ – systemic blood flow

пульсация артериального давления – 14 ± 1 мм рт. ст. и внутринасосная пульсация потока $3,0 \pm 0,2$ л/мин (рис. 4, а). Параметры гемодинамики при работе ННП с пульсатором: системный средний расход $5,0 \pm 0,2$ л/мин и среднее артериальное давление 95 ± 5 мм

рт. ст. При этом аортальная пульсация увеличилась до 30 ± 5 мм рт. ст., а внутринасосная пульсация потока составила $9,5 \pm 0,2$ л/мин (рис. 4, б).

В таблице приведены сравнительные результаты основных гидродинамических показателей и индек-

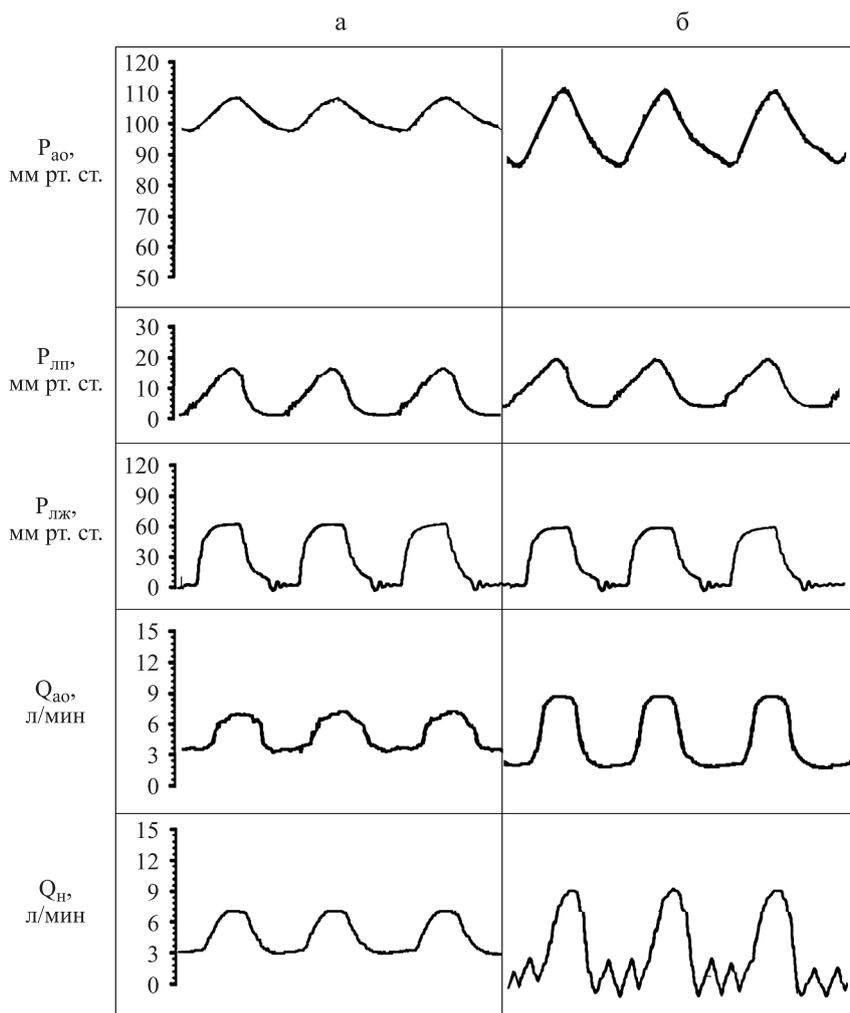


Рис. 4. Сравнительные результаты гемодинамических параметров в условиях непрерывного (а) и пульсирующего (б) потоков для ОЛЖ. P_{ао} – артериальное давление; P_{лп} – давление в левом предсердии; P_{лж} – давление в ЛЖ; Q_{ао} – системный кровоток; Q_н – поток через насос АВК-Н

Fig. 4. Comparative results of hemodynamic parameters under conditions of continuous (a) and pulsatile (b) flows for left ventricular assist device. P_{ао} – arterial pressure; P_{лп} – left atrial pressure; P_{лж} – left ventricular pressure; Q_{ао} – systemic blood flow; Q_н – flow through the AVK-N pump

Таблица

Гемодинамические параметры режимов работы ННП
Hemodynamic parameters of the CF-LVAD operating modes

	P _{ао} , мм рт. ст.	Q _{ао} , л/мин	ΔQ _н , л/мин	I _р	ЕЕР, мм рт. ст.	SHE, ergs/cm ³
Норма	118/81 (95)	20,2/0,2 (5,0)	–	0,38	99,44	5918
СН	80/54 (65)	10,1/0,1 (2,7)	–	0,40	67,7	3596
Непрерывный режим	104/90 (95)	7,5/3,4 (4,9)	3,0	0,15	96,2	1599
Пульсирующий режим	111/81 (95)	9,0/2,2 (5,1)	9,6	0,32	98,3	4393

Примечание. P_{ао} – артериальное давление; Q_{ао} – пульсация потока в аорте; ΔQ_н – пульсация потока в насосе; I_р – индекс пульсации; ЕЕР – эквивалентная энергия давления; SHE – избыточная гемодинамическая энергия.

Note. P_{ао} – arterial pressure; Q_{ао} – aortic flow pulsation; ΔQ_н – pump flow pulsation; I_р – pulsatility index; ЕЕР – energy equivalent pressure, SHE – surplus hemodynamic energy.

сов I_p , EEP, SHE для работы насоса в непрерывном и пульсирующем режимах.

Таким образом, индекс I_p при работе ННП с пульсатором по сравнению с непрерывным режимом увеличился в 2 раза, ΔQ увеличилась в 3,2 раза, индекс SHE увеличился в 2,7 раза, а индекс EEP остался без изменения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный метод повышения уровня пульсации потока в насосах ННП основан на включении во входной магистрали автономного пульсатора. Результаты стендовых исследований на гидродинамическом стенде показали высокую эффективность метода при простых конструктивных решениях в реализации данной системы. Пульсатор работает автономно без внешнего энергетического управления и обратной связи, замкнутой на электросигналах сердечного ритма. При увеличении системного кровотока на фоне работы ННП возникает разрежение в ЛЖ в фазе диастолы [21]. В данном методе за счет повышенного гидравлического сопротивления пульсатора на выходе левого желудочка величина разрежения существенно снижается. Пульсирующий режим ННП в диастолической фазе минимизирует поток крови из ЛЖ, что приводит к более полному его заполнению и, согласно механизму Франка–Старлинга, к последующему более полному выбросу ЛЖ. Данное устройство обеспечивает высокую пульсацию потока, сопоставимую с физиологическими параметрами кровообращения, что способствует снижению образования зон стагнации и рециркуляции потоков в ННП. Это поможет снизить вероятности тромбообразования как в самом насосе, так и во входной канюле системы вспомогательного кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе продемонстрирован первый этап исследования устройства повышения уровня пульсирующего потока, который можно рассматривать как эффективный метод повышения артериальной пульсации в обходе левого желудочка сердца. Дальнейшие исследования будут включать в себя оптимизацию габаритов устройства для имплантированных систем вспомогательного кровообращения с использованием компенсационной камеры, заполненной гелием. Предполагается провести сравнительные гемодинамические исследования устройства и оптимизировать конструкцию пульсатора для обхода правого желудочка сердца. В перспективе на основе данного устройства нами рассматривается возможность разработки педиатрической системы повышения пульсирующего потока, а также использования данного устройства для бивентрикулярного обхода

сердца и применения в системах экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015. 34: 1495–1504.
2. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D et al. Advanced heart failure treated with continuous – flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009. 361: 2241–2251.
3. Miller L, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007. 357: 885–896.
4. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137: 208–215.
5. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B et al. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 849–853.
6. Wang S, Rider AR, Kunselman AR et al. Effects of the pulsatile flow settings on pulsatile waveforms and hemodynamic energy in a PediVAS centrifugal pump. *ASAIO J.* 2009; 55: 271–276.
7. Guan Y, Karkhanis T, Wang S, Rider A, Koenig SC, Slaughter MS et al. Physiologic benefits of pulsatile perfusion during mechanical circulatory support for the treatment of acute and chronic heart failure in adults. *Artif Organs.* 2010; 34: 529–36.
8. Wang S, Kunselman AR, Clark JB, Undar A. In vitro hemodynamic evaluation of a novel pulsatile extracorporeal life support system: impact of perfusion modes and circuit components on energy loss. *Artif Organs.* 2015; 39: 59–66.
9. Force M, Moroi M, Wang S, Kunselman AR, Undar A. In vitro Hemodynamic Evaluation of ECG-Synchronized Pulsatile Flow Using i-Cor Pump as Short-Term Cardiac Assist Device for Neonatal and Pediatric Population. *Artif Organs.* 2018; 1: 1–14.
10. Ising MS, Sobieski MA, Slaughter MS, Koenig SC, Giridharan GA. Feasibility of Pump Speed Modulation for Restoring Vascular Pulsatility with Rotary Blood Pumps. *ASAIO J.* 2015; 61 (5): 526–532.
11. Vandenberghe S, Segers P, Antaki JF, Meyns B, Verdonck PR. Rapid Speed Modulation of a Rotary Total Artificial Heart Impeller. *Artif Organs.* 2016; 40: 824–833.
12. Bourque K, Dague C, Farrar D, Harms K, Cohn W et al. In vivo assessment of a rotary left ventricular speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic

- ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 122–131.
13. Soucy KG, Giridharan GA, Choi Y, Sobieski MA, Monreal G, Cheng A et al. Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 122–131.
 14. Pirbodaghi T, Axiak S, Weber A, Gempp T, Vandenberghe S. Pulsatile control of rotary blood pumps: does the modulation waveform matter? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144: 970–977.
 15. Tayama E, Nakazawa T, Takami Y et al. The hemolysis test of Gyro C1E3 pump in pulsatile mode. *Artif Organs*. 1997; 21: 675–679.
 16. Бучнев АС, Кулешов АП, Дробышев АА, Иткин ГП. Гемодинамическая оценка нового метода генерации пульсирующего потока в системах сердечно-легочного обхода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 69–75. Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA, Itkin GP. Hemodynamic evaluation of a new pulsatile flow generation method in cardiopulmonary bypass system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (3): 69–75.
 17. Itkin GP, Bychnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA. Hemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro*. *Int J Artif Organs*. 2020 Mar; 43 (3): 157–164.
 18. RU 2725083 C1. Заявка: 2020103801 от 29.01.2020.
 19. Pantalos GM, Koenig SC, Gillars KJ, Giridharan GA, Dan L Ewert DL. Characterization of an Adult Mock Circulation for Testing Cardiac Support Devices. *ASAIO J*. 2004; 50: 37–46.
 20. Shepard RB, Simpson DC, Sharp JF. Energy equivalent pressure. *Arch Surg*. 1966; 93: 730–734.
 21. Saito A, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Nakata KI, Eda K et al. Effects of left ventricular assist device on cardiac function: Experimental study of relationship between pump flow and left ventricular diastolic function. *Artif Organs*. 2001; 25: 728–732.
- Статья поступила в редакцию 27.01.2023 г.
The article was submitted to the journal on 27.01.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-1-113-122

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ФОРМ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ МАТРИКСОВ ИЗ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА

А.А. Кондратенко, Л.И. Калюжная, Д.В. Товпеко, В.С. Шевелева, Р.И. Глушаков
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Применение тканеинженерных продуктов (ТИП) из внеклеточного матрикса децеллюляризованных тканей и органов для лечения глубоких повреждений кожи является одним из методов тканевой инженерии, способствующих регенеративному типу заживления. Бесклеточные препараты воспроизводят иерархическую сложность тканей, имитируют структурные, биохимические и механические сигналы, необходимые для привлечения клеток, а также являются источником биологически активных молекул. Биоматериал пуповины человека имеет фетальный фенотип при внеэмбриональном происхождении, а потому доступен и не имеет этических ограничений при его использовании. В лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии был разработан и запатентован ТИП из высокорегенеративной пуповины человека в форме матрикса и гидрогелевого матрикса. Для изучения регенеративного потенциала гидрофиллизаты тканеинженерных твердотельного и гидрогелевого матриксов были имплантированы в области полнослойных кожных ран мини-свиньи *in vivo*. Были проанализированы внешние признаки воспалительной реакции и гистологические снимки биоптатов из зон имплантации лиофилизатов. Исследовано влияние «кондиционированных» лиофилизатами обоих матриксов питательных сред на жизнеспособность и миграционную активность клеток фибробластоподобной морфологии, выделенных из кожи мини-свиньи. Лиофилизаты матриксов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показали хорошую биосовместимость и биологическую активность. Имплантация образцов способствовала более быстрому образованию зрелого эпидермиса по сравнению с контролем.

Ключевые слова: тканевая инженерия, твердотельный матрикс, гидрогелевый матрикс, пуповина человека, полнослойная кожная рана.

BIOLOGICAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF HUMAN UMBILICAL CORD-DERIVED LYOPHILIZED TISSUE-ENGINEERED MATRICES

A.A. Kondratenko, L.I. Kalyuzhnaya, D.V. Tovpeko, V.S. Sheveleva, R.I. Glushakov
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

The use of tissue-engineered products (TEP) from decellularized extracellular matrix (dECM) to treat deep skin lesions is a tissue engineering method that promotes regenerative healing. Cell-free preparations reproduce the hierarchical complexity of tissues, mimic structural, biochemical and mechanical signals that are necessary to attract cells, and are a source of bioactive molecules. The human umbilical cord biomaterial has a fetal phenotype with extra-embryonic origin, and therefore is available and has no ethical limitations in its use. The tissue engineering laboratory at Kirov Military Medical Academy developed and patented a TEP from the highly regenerative human umbilical cord in the form of matrix and hydrogel matrix. To study its regenerative potential, lyophilisates of tissue-engineered solid-state and hydrogel matrices were implanted around mini pig full-thickness wounds *in vivo*. The external signs of inflammatory response and the histological images of biopsy specimens from the lyophilizate implantation areas were analyzed. The effect of nutrient media, «conditioned» with lyophilisates of both matrices, on the viability and migration activity of fibroblast-like cells, isolated from

Для корреспонденции: Кондратенко Альбина Александровна. Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. Тел. (812) 292-32-63. E-mail: kondraa24@gmail.com

Corresponding author: Albina Kondratenko. Address: 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. Phone: (812) 292-32-63. E-mail: kondraa24@gmail.com

mini pig skin, was investigated. The matrix lyophilisates showed good biocompatibility and bioactivity in in vitro and in vivo experiments. Implantation of the samples promoted faster formation of mature epidermis compared to the control.

Keywords: tissue engineering, solid-state matrix, hydrogel matrix, human umbilical cord, full-thickness wound.

ВВЕДЕНИЕ

Заживление кожных ран представляет собой процесс морфогенетического ответа на травму, направленный на восстановление анатомической целостности и физиологической функции поврежденного участка [1]. Для восстановления защитной функции кожи необходима скорейшая и эффективная эпителизация раневого дефекта зрелым неопителием [2]. Стратегия применения тканеинженерных продуктов (ТИП) из внеклеточного матрикса (ВКМ) децеллюляризованных тканей позволяет не только ускорить процесс образования грануляционной ткани путем механического заполнения дефекта, но и способствует заживлению. Компонентный состав, пористость и биodeградируемость ТИП служат факторами биоинтеграции и модуляции местной иммунной реакции. При этом особенности исходного биоматериала для изготовления ТИП, процедуры удаления клеточного материала и конечная потребительская форма продукта влияют на его биологическую эффективность [3]. Ограничения использования аутотрансплантатов, материалов аллогенного и ксеногенного происхождения побуждают исследователей искать альтернативные биоматериалы [4].

Уникальный состав, гомологичное внеэмбриональное происхождение, доступность без инвазивных процедур и этических ограничений делают пуповину человека привлекательным биоматериалом для создания на его основе высокорегенеративных ТИП. В лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии был разработан и запатентован ТИП из высокорегенеративной пуповины человека, который может быть изготовлен в разных формах.

Цель: оценить влияние разработанных лиофилизированных форм ТИП (тканеинженерных твердотельного и гидрогелевого матриксов) из высокорегенеративного биоматериала пуповины человека на клетки кожи *in vitro* и заживление полнослойных ран кожи мини-свиньи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление бесклеточных тканеинженерных продуктов из пуповины человека

Пуповины человека были получены от здоровых доношенных новорожденных после самопроизвольных родов с информированного согласия матерей и

с использованием руководящих принципов, утвержденных этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол № 203 (Санкт-Петербург, Россия).

Для получения тканеинженерного **твердотельного матрикса** в стерильных условиях были осторожно удалены сосуды пуповины. Вартонов студень измельчали блендером (Bosch, Германия) и гомогенизировали (gentle MACS™ Dissociator Milteniy Biotech, Germany), программа «h-cord-01-01». Удаление клеток осуществляли с помощью 0,05% раствора додецилсульфата натрия («БиолоТ», Россия) в течение 24 часов при комнатной температуре в шейкере со скоростью 140 об./мин (Biosan, Латвия). Додецилсульфат натрия удаляли промывкой фосфатным буфером («БиолоТ», Россия).

Для изготовления **тканеинженерного гидрогелевого матрикса** 10 мг сухого тканеинженерного матрикса солибилизировали раствором пепсина (P/1120/46 Thermo Fisher Scientific, Германия) из расчета 1 мг фермента в 1 мл 0,01 N HCl, pH 2,0, в течение 72 ч при комнатной температуре и шейкировании 180 оборотов/мин. Нейтрализацию пепсина проводили 0,1 н раствором NaOH до pH 7,4 [5].

Полученные тканеинженерные твердотельный и гидрогелевый матриксы лиофилизировали (ZirbusVaCo5II, Германия), стерилизовали ультрафиолетом в боксе микробиологической безопасности LAMSYSTEMS (Россия) мощностью потока UV-C излучения 12 Вт в течение 15 минут и хранили герметично упакованными при температуре –20 °С в течение года.

Исследование динамики заживления полнослойных кожных ран у мини-свиньи

Все манипуляции с животным были проведены в соответствии с этическими принципами, утвержденными этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол № 263 (Санкт-Петербург, Россия) и установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [6]. Самец мини-свиньи № 43–40 массой 22,5 кг в начале эксперимента был получен из питомника Института цитологии и генетики СО РАН.

Для наркоза использовали внутримышечно Золетил 100 (Virbac, Франция, 10 мг/кг) и Ксилазин (Ксила, Эстония, 0,1 мл/кг). После тщательного удаления шерсти на спине и обработки кожи 70% раствором

этилового спирта дермопанчем DMP08 диаметром 8 мм (Sterylab, Италия) пятикратно с интервалом 7 суток наносили по два полнослойных кожных дефекта глубиной 1 см. В опытные раны помещали 0,01 г лиофилизата тканеинженерного твердотельного матрикса. Наблюдение за поведением животного, местные кожные реакции регистрировали ежедневно в течение всего эксперимента с фотографированием ран с масштабной линейкой в кадре для калибровки.

Спустя 35 суток забирали биопсию со всех опытных и контрольных ран. Далее спустя две недели эксперимент повторяли, но в раны вносили лиофилизат тканеинженерного гидрогелевого матрикса (0,01 г). Извлечение биоптатов и фотографирование ран проводили в аналогичные сроки. Биопсийный материал фиксировали в нейтральном формалине в течение 24 часов, заливали в парафин и изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали по Ван-Гизону и по Гейденгайну («Биовитрум», Россия) по инструкциям производителя. Препараты анализировали с помощью микроскопа Axio Imager 2M (Carl Zeiss, Германия).

Гистологическую оценку острого воспаления (ГООВ) проводили на сроках 1 и 2 недели по шкале от 0 до 15. Были оценены следующие критерии воспаления: количество нейтрофильной клеточной инфильтрации в дерме (0–3 балла); количество нейтрофильной клеточной инфильтрации в гиподерме (0–3 балла); отек (0–3 балла); кровотечение (0–3 балла); некроз (0–3 балла). Критерии, используемые для определения количества клеточных инфильтратов, были следующими: 0 – в нормальных гистологических пределах; 1 – рассеянный; 2 – сгруппированные или узловые; 3 – диффузный. Гистологическая оценка отека: 0 – нет; 1 – фокальный; 2 – локальный; 3 – диффузный. Степень кровоизлияния: 0 – нет; 1 – мягкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый. Объем некрозов: 0 – нет; 1 – фокальный; 2 – узловый/региональный; 3 – диффузный [2].

Подсчет количественных данных проводили в программе ImageJ. Определяли относительную площадь раневого дефекта, относительную площадь сосудистого русла, средний диаметр сосудов и толщину эпителия. Для подсчета каждого морфометрического показателя исследовали по 5 полей зрения в каждом срезе, общее количество измерений – 10.

Выделение и масштабирование клеток кожи мини-свиньи фибробластоподобной морфологии

Фрагменты кожи, извлеченные для производства полнослойных кожных ран, после удаления слоя жира трижды промывали физиологическим раствором с антибиотиками (пенициллин, стрептомицин для культур клеток, «БиолоТ», Россия). Далее кожные

фрагменты измельчали стерильными ножницами, помещали в культуральные флаконы 25 см² (Thermo scientific, США) и добавляли по 5 мл питательной среды (культуральная среда DMEM («БиолоТ», Россия), 10% фетальной сыворотки теленка (HyClone, США), гентамицина для культур клеток 100 ЕД/мл («БиолоТ», Россия). После получения первичную смешанную популяцию клеток фибробластоподобной морфологии вели с посевами каждые 7 суток с разведением 1 : 5 в культуральных флаконах 25 см². Клеточный материал открепляли от пластика раствором Трипсина-Версена 0,02% («БиолоТ», Россия) в соотношении 1 : 3 при температуре 37 °С в течение 5–7 минут. После инактивации трипсина питательной средой с фетальной бычьей сывороткой клеточный материал осаждали центрифугированием при 3500 об./мин в течение 5 минут. Дважды отмывали питательной средой при тех же условиях. После удаления супернатанта осадок ресуспендировали, производили подсчет клеток в камере Горяева по общепринятой методике.

Оценка влияния лиофилизированных ТИП на метаболическую активность клеток кожи мини-свиньи

Клетки кожи мини-свиньи фибробластоподобной морфологии 4-го пассажа культивировали в 96-луночных планшетах (Sigma-Aldrich, США) по 150 мкл в концентрациях 13 тыс. клеток на 1 лунку. Для исследования влияния лиофилизатов обоих матриксов на жизнеспособность клеток использовали «кондиционированные» питательные среды, полученные посредством преинкубации в питательной среде вышеуказанного состава исследуемых образцов ТИП (1 мг/мл 24 часа при 4 °С для сохранения стерильности). Исследование цитотоксичности направлено главным образом на изучение действия растворимых веществ, содержащихся в ТИП, включая использованный для децеллюляризации додецилсульфат натрия. В выборе концентрации 1 мг/мл руководствовались предполагаемым количеством и способом клинического применения ТИП.

Через сутки после адгезии клеток к поверхности культурального пластика производили замену исходной среды на «кондиционированные» среды, а в контрольных лунках на стандартную культуральную среду (n = 32). Планшет инкубировали еще сутки при 37 °С в 5% CO₂. Затем вносили в каждую лунку раствор красителя резазурина («Биокомпас-С», Россия) с конечной концентрацией в лунке 11,2 мкмоль/мл в объеме, равном 10% от общего объема культуральной жидкости. Краситель резазурин перед внесением в лунку растворяли в фосфатно-солевом буфере, рН 7,4 («БиолоТ», Россия). Через 4 часа инкубации и встряхивания (2 мин, 37 °С) на орбитальном шейкере (Biosan, Латвия) измеряли уровень флуоресценции

на микропланшетном ридере Victor X5 (Perkin Elmer, США) при длине волны 590 нм с использованием длины волны возбуждения 560 нм. Результаты выражали в процентах относительно контроля.

Оценка миграционной активности клеток кожи мини-свиньи

Клетки кожи мини-свиньи фибробластоподобной морфологии 4-го пассажа культивировали в 12-луночных планшетах (Sigma-Aldrich, США) по 500 мкл в концентрациях 45 тыс. клеток на 1 лунку. Для исследования влияния образцов лиофилизатов матриксов на пролиферативную активность клеток после достижения 80–90% конфлюэнтности стерильным наконечником пипетки наносили «царапину» для повреждения монослоя клеток. Далее в опытные лунки помещали по 0,5 мг лиофилизированных форм ТИП и продолжали культивирование ($n = 4$). Спустя сутки в каждую лунку вносили раствор красителя кальцеина («Ленреактив», Россия) в концентрации 1 : 3000 в фосфатно-солевом буфере («БиолоТ», Россия) и инкубировали 30 мин в CO_2 -инкубаторе. После двукратного промывания фосфатно-солевым буфером регистрацию изображения проводили на микроскопе Zeiss LSM-880 (Carl Zeiss, Германия) при длине волны 494 нм и регистрацией 517 нм. Определяли относительную остаточную площадь дефекта монослоя клеток.

Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми на уровне $p < 0,05$ (Statistics 7.0). Количественные данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me, Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лиофилизированный тканеинженерный твердотельный матрикс из пуповины человека (рис. 1, а) –

это лекарственная форма пористой массы, готовая к употреблению. Матрикс не содержит ядер клеток исходного биоматериала, состоит из коллагена, сохраняет в своем составе гликозаминогликаны (ГАГ) и важнейшие компоненты базальных мембран. После децеллюляризации Вартонова студня пуповины волокна коллагена сохраняют структурную трехмерную организацию [7, 8]. Тканеинженерный гидрогелевый матрикс – продукт ферментативной обработки матрикса (пепсином), содержит пептиды, ГАГ и свободные факторы роста, прежде фиксированные в структурах тканеинженерного матрикса. Гидрогелевая форма матрикса обладает способностью к полимеризации и гелеобразованию при физиологических условиях *in vivo* и *in vitro*. Тканеинженерный гидрогелевый матрикс является инъекционной лекарственной формой, показавшей эффективность в заживлении глубоких моделированных дефектов синовиального внутрисуставного хряща [9]. Однако гидрогелевый матрикс в лиофилизированной форме для лечения глубоких повреждений кожи представляется наиболее удобным. Лиофилизированная форма гидрогелевого матрикса может быть использована без необходимости предварительной подготовки. Сухая форма очень гигроскопична и активно поглощает раневой экссудат (неопубликованные данные). При необходимости продукт может быть регидратирован в инъекционный гидрогелевый матрикс. Лиофилизированный тканеинженерный гидрогелевый матрикс, подобно лиофилизированному тканеинженерному твердотельному матриксу, имеет гетеропористую структуру (рис. 1, б).

Имплантация обоих образцов лиофилизатов не приводила к возникновению внешних признаков развития воспалительной реакции, таких как отек, гиперемия и повышение температуры в месте имплантации. По мере заживления площадь ран постепенно уменьшалась. Спустя 3 недели в контроле

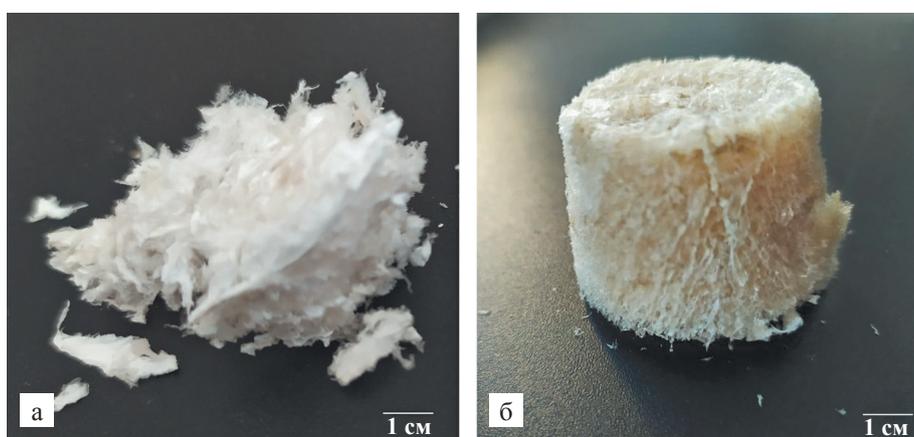


Рис. 1. Лиофилизированные тканеинженерные твердотельный (а) и гидрогелевый (б) матриксы

Fig. 1. Lyophilized tissue-engineered solid-state (a) and hydrogel (b) matrices

площадь раны составила 60,74% от изначальной площади дефекта; рана, содержащая лиофилизат твердотельного матрикса, составляла уже 58,89%, и рана, обработанная лиофилизатом гидрогелевого матрикса, – 55,02%. Через 4 и 5 недель результаты планиметрии были, соответственно, следующими: 53,98 и 48,05% в контроле; 51,08 и 30,34% в присутствии лиофилизата твердотельного матрикса; 50,27 и 42,69% при обработке лиофилизатом гидрогелевого матрикса.

Анализ гистологических препаратов спустя 1 и 2 недели показал сопоставимые значения показателя ГООВ в ранах с лиофилизированными ТИП и в контроле. Через 7 суток после нанесения ран индекс ГООВ в контроле составил 7,5 (7,0; 9,0), в образцах, содержащих тканеинженерный матрикс – 7,0 (6,0; 8,0) и тканеинженерный гидрогелевый матрикс – 7,0 (6,0; 8,0). Разница не была статистически значимой. Спустя две недели показатели были: 6,0 (6,0; 6,0) в контроле, 6,0 (6,0; 7,0) с тканеинженерным матриксом и 6,0 (5,0; 7,0) с гидрогелевым матриксом. Разница также статистически не значима. Полученные результаты свидетельствуют о том, что помещение ТИП (и твердотельной, и гидрогелевой форм) в раны не вызвало чрезмерной воспалительной реакции, но в то же время не угнетало физиологический процесс воспаления.

Интенсивное заполнение пространства дефектов грануляционной тканью наблюдали в опытных и контрольных ранах уже спустя неделю (рис. 2).

Плотность сосудистого русла в окружающих раны с лиофилизированными ТИП тканях статистически значимо превышала показатели в контроле. Удельная площадь сосудов в тканях вокруг ран спустя неделю составила 3,65% (3,65%; 3,77%), 5,63% (5,12%; 5,84%) и 4,76% (4,50%; 5,02%) в контроле и опытных

группах (лиофилизаты) соответственно ($p = 0,009$ для твердотельного матрикса и $p = 0,028$ для гидрогелевого матрикса по сравнению с контролем). Средний диаметр сосудов в тканях, окружающих рану, составлял 14,88 (13,92; 15,88), 10,40 (10,03; 10,64) и 10,88 (9,30; 11,57) мкм в контроле и опытных группах соответственно ($p = 0,008$; $p = 0,007$). Удельная площадь сосудов грануляционной ткани статистически значимо не отличалась в контрольных и опытных образцах. С увеличением срока наблюдений изменения этих показателей не были статистически значимыми.

Наиболее заметные отличия наблюдали при формировании эпителия при использовании лиофилизированных ТИП. Спустя неделю эпителизация контрольной раны (в отличие от опытов) произошла не полностью, при этом толщина формирующегося эпителия составила 47,45 (46,65; 48,65), в ране, содержащей лиофилизат твердотельного матрикса, – 73,76 (71,73; 75,77), в ране с лиофилизатом гидрогелевого матрикса – 75,35 (70,55; 79,83) мкм ($p = 0,0001$ для обоих лиофилизатов по сравнению с контролем). Спустя две недели: 59,83 (58,22; 61,54), 91,90 (88,27; 92,02), 88,15 (85,73; 90,01) мкм соответственно. Через три недели: 68,98 (68,89; 71,74), 116,85 (110,74; 119,03) и 109,47 (106,12; 115,47) мкм соответственно. Через четыре недели: 88,83 (79,06; 90,84), 140,38 (133,47; 143,43), 132,56 (131,84; 138,45) мкм соответственно. Через пять недель: 124,40 (121,64; 125,38), 159,16 (157,48; 161,99), 155,48 (152,12; 159,36) мкм соответственно. Разница в значениях данного показателя в опытных ранах по сравнению с контролем на всех этапах исследований была статистически значима ($p = 0,0001$).

Формирующийся эпителий контрольных ран спустя неделю состоял из тонкого слоя клеток неправильной формы. С увеличением сроков исследова-

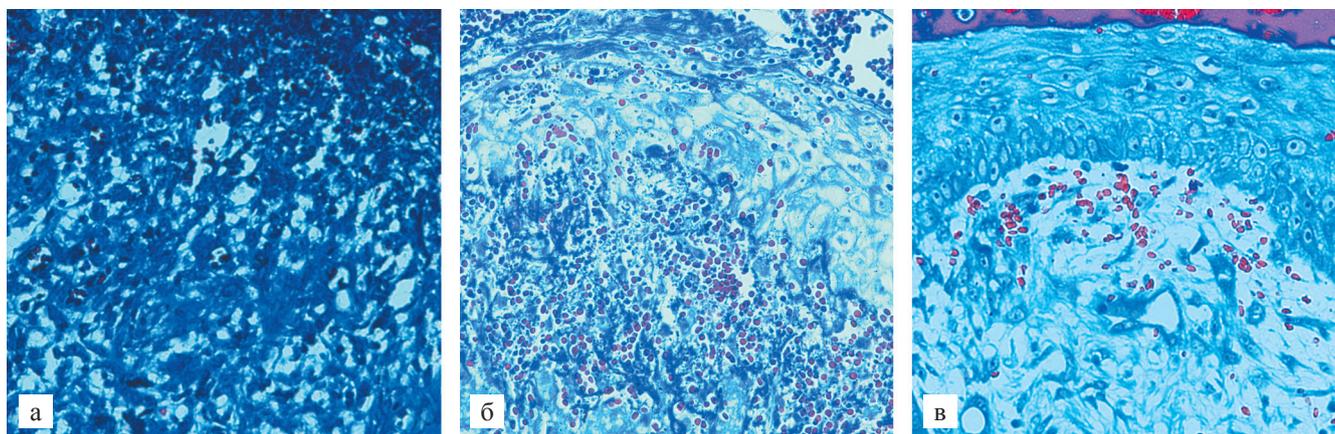


Рис. 2. Полнослойные кожные раны спустя 1 неделю в контроле (а), содержащие лиофилизаты тканеинженерного твердотельного матрикса (б) и тканеинженерного гидрогелевого матрикса (в). Окраска по Гейденгайну, $\times 400$

Fig. 2. Full-thickness skin wounds at week 1 in the control (a), wounds containing lyophilisates of tissue-engineered solid matrix (б) and tissue-engineered hydrogel matrix (в). Heidenhain's stain; $400\times$

ния (3–4 недели) происходило отчетливое выделение базального и шиповатого слоев эпителия (рис. 3). В опытных ранах формирование эпителия происходило быстрее (рис. 4). Отчетливые слои клеток с большим количеством «гребешков» Рете наблюдали в ранах, содержащих гидрогелевый матрикс, уже на первой неделе. Кератиноциты шиповатого слоя в ранах, содержащих твердотельный матрикс, визуализировались более крупными и зрелыми уже спустя две недели, они имели крупные округлые ядра и были легко отличимы от клеток базального и зернистого слоев.

К концу исследования морфология клеточных слоев эпителия всех ран была не отличима от нормальной кожи свиньи (рис. 4). При окрашивании трихромом в образцах из ран, содержащих лиофи-

лизированные ТИП, наблюдали образование коллагеновых структур в области грануляционной ткани уже на третьей неделе исследования. В контроле сходная картина была только спустя пять недель.

Гидролизат твердотельного матрикса, имплантированный в раневое ложе, визуализировался в толще грануляционной ткани на начальных сроках исследования (рис. 5) и постепенно подвергался биодеградации, перемещаясь через сосочковую и ретикулярную зоны в область гиподермы.

Лиофилизированный гидрогелевый матрикс, имплантированный в раневое ложе, также подвергался деградации, и следы его постепенно оттеснялись в область гиподермы к 5-й неделе исследований (рис. 6).

Важно, что вокруг деградируемых лиофилизированных ТИП не формировалась плотная соедини-

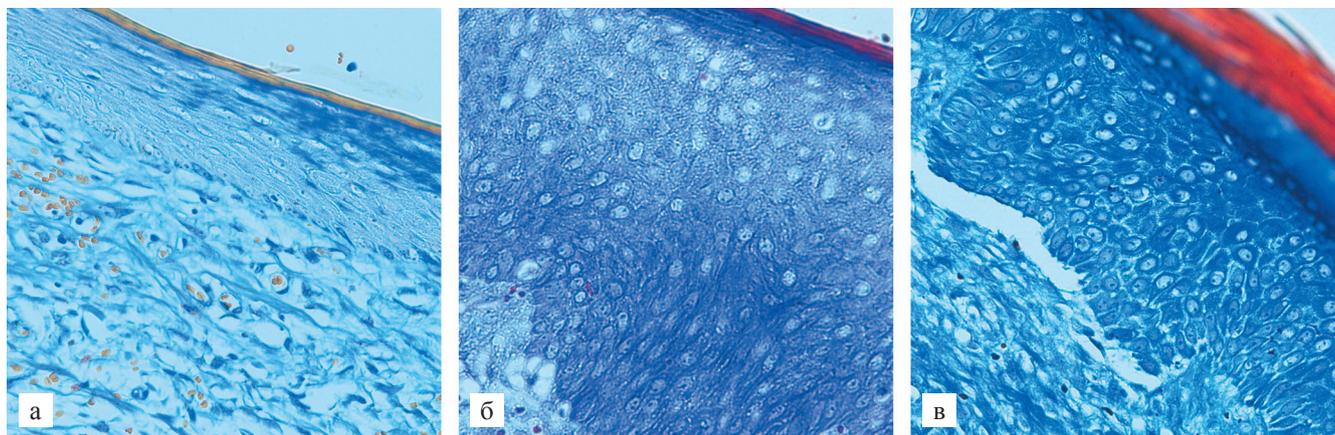


Рис. 3. Неоэпителий в области полнослойных кожных ран спустя 3 недели в контроле (а), содержащих лиофилизаты тканеинженерных твердотельного (б) и гидрогелевого матриксов (в). Окраска по Гейденгайну, $\times 100$

Fig. 3. Neoepithelium in the area of full-thickness wounds at week 3 in controls (a), wounds containing lyophilisates of tissue-engineered solid-state (б) and hydrogel matrices (в). Heidenhain's stain; $100\times$

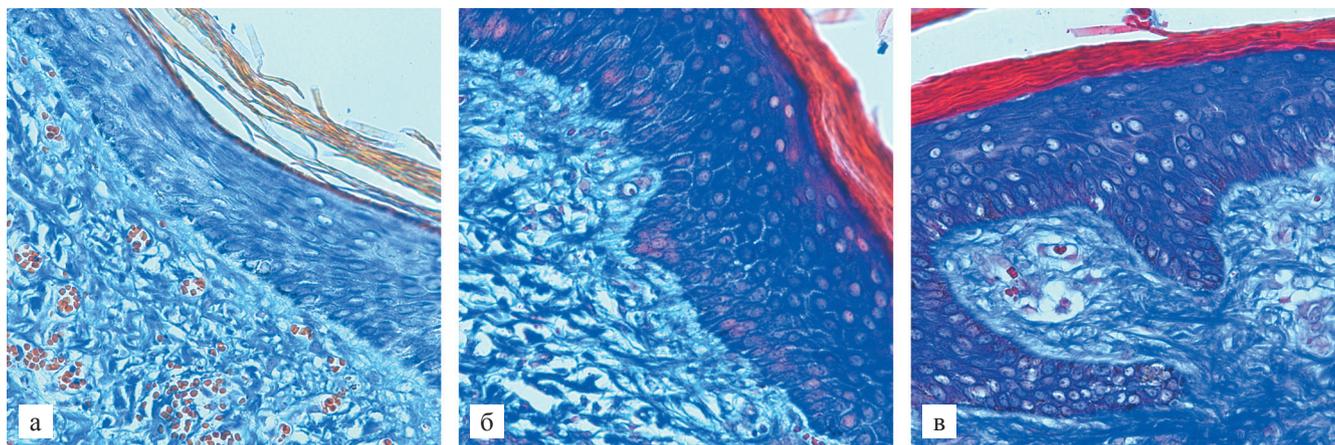


Рис. 4. Дифференцированный эпителий в области полнослойных кожных ран спустя 5 недель в контроле (а), ранах, содержащих тканеинженерный матрикс (б) и лиофилизат тканеинженерного гидрогелевого матрикса (в). Окраска по Гейденгайну, $\times 400$

Fig. 4. Differentiated epithelium in the area of full-thickness wounds at week 5 in the control (a), wounds containing tissue-engineered matrix (б) and tissue-engineered hydrogel matrix lyophilisate (в). Heidenhain's stain; $400\times$

тельно-тканная капсула и не была обнаружена массивная инфильтрация лейкоцитарными клетками на протяжении всего периода исследований. Это может означать, что продукты не воспринимались клетками реципиента как инородные.

Исследование *in vitro*, выполненное на клетках, выделенных из полнослойных кожных эксплантов мини-свиньи, показало отсутствие цитотоксических свойств растворимых компонентов лиофилизированных ТИП. Метаболическая активность клеток в тесте аламаровым синим в контроле была принята за 100%, при этом для твердотельного и гидрогелевого матриксов она составила 101,66% (94,54%; 104,72%) и 100,76% (88,82%; 110,69%) соответственно ($p = 0,916$).

Миграционная активность клеток фибробластоподобной морфологии, выделенных из полнослойных

кожных эксплантов свиньи и культивированных в присутствии лиофилизированных ТИП, статистически значимо была большей, чем в контроле. В контроле через сутки нанесенная «царапина» покрывалась клетками на 68,74% (63,74%; 71,26%), в присутствии лиофилизата твердотельного и гидрогелевого матриксов – 75,43% (74,22%; 78,26%) и 76,74% (68,31%; 76,03%) соответственно, со статистической недостоверной разницей по сравнению с контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заживление кожной раны представляет собой последовательную смену фаз альтерации, гемостаза, сосудистых реакций и пролиферации. Сбои в этом хорошо скоординированном процессе могут вызвать патологическое заживление. Например, защитная функция нейтрофилов (фагоцитоз), необходимая для

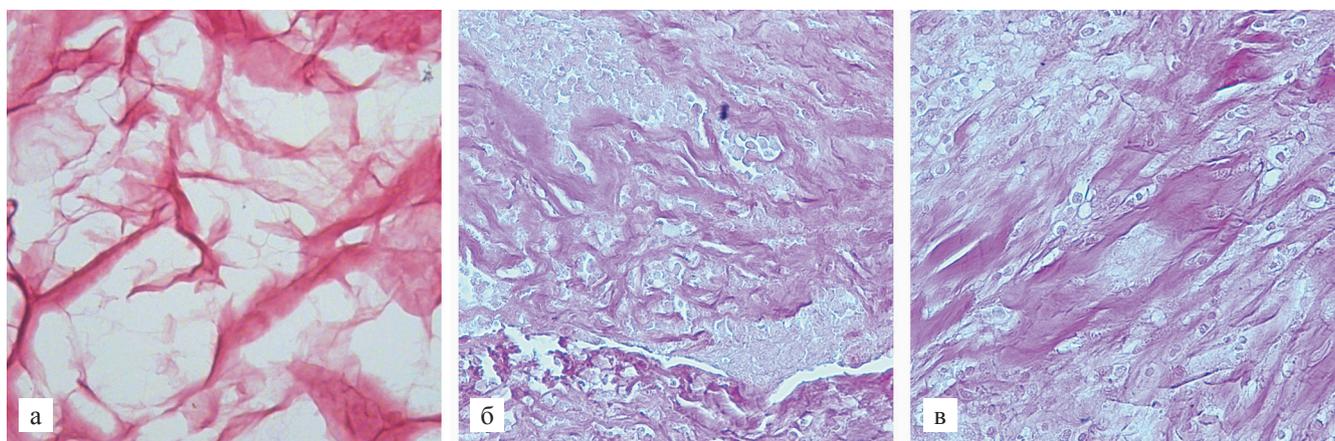


Рис. 5. Лиофилизат тканеинженерного твердотельного матрикса (а), лиофилизат с компонентами крови спустя 1 неделю (б) и интегрированный лиофилизат матрикса в области гиподермы спустя 5 недель (в). Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

Fig. 5. Tissue-engineered solid-state matrix lyophilisate (a), lyophilisate with blood components at week 1 (б) and integrated lyophilisate of matrix in the hypodermis at week 5 (в). Van Gieson's stain; $400\times$

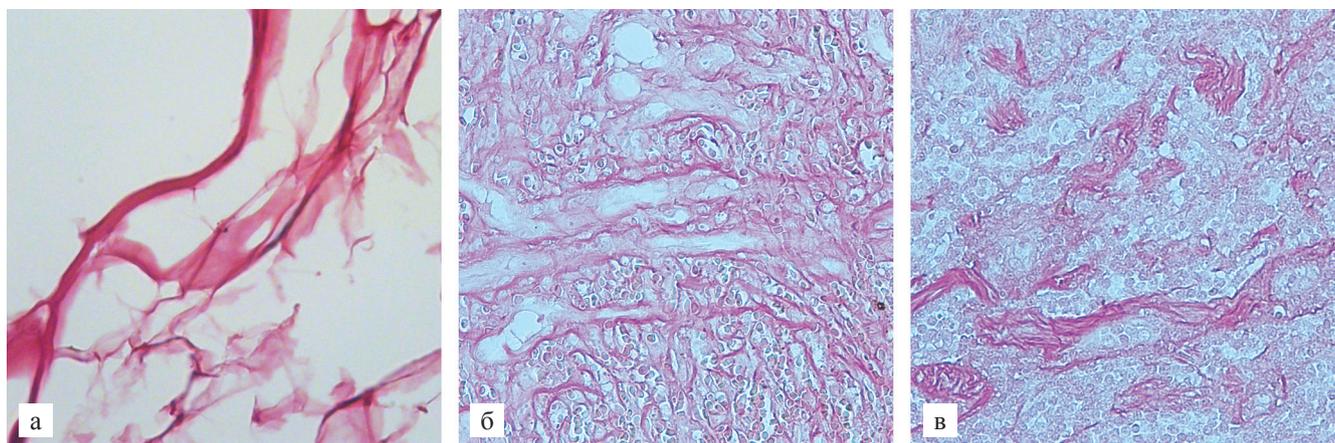


Рис. 6. Лиофилизат гидрогелевого матрикса (а), гидрогелевый матрикс с компонентами крови спустя 1 неделю (б) и интегрированный гидрогелевый матрикс в области гиподермы спустя 5 недель (в). Окраска по Ван-Гизону, $\times 400$

Fig. 6. Lyophilisate of hydrogel matrix (a), hydrogel matrix with blood components at week 1 (б) and integrated hydrogel matrix in the hypodermis at week 5 (в). Van Gieson's stain; $400\times$

очистения раны от микроорганизмов и некротических тканей, при ее избыточности приводит к вторичной альтерации окружающих тканей активными кислородными радикалами, а дифференцировка мигрирующих в область раневого дефекта макрофагов определяет исход пролиферации и заживления [10]. Качественная эпителизация является гарантом восстановления функций поврежденной кожи. В основе этих процессов лежат многочисленные биохимические механизмы и сигнальные пути, в которых ВКМ выполняет ведущую функцию [1]. Лиофилизированные продукты из ВКМ пуповины человека, помещенные в раны, частично восполняли утраченный объем и служили субстратом для прикрепления клеток. Такая механическая функция лиофилизированных ТИП способствовала скорейшей остановке кровотечения и заполнению раневого ложа грануляционной тканью в кратчайшие сроки.

Описанные в литературе результаты применения ТИП из ВКМ различного происхождения показали, что скорость деградации, иммуногенность и способность вызывать лейкоцитарную инфильтрацию являются важными предикторами совместимости и эффективности биоматериалов [11]. Отсутствие местной острой воспалительной реакции на инородное тело (лиофилизаты матрикса и гидрогелевого матрикса из пуповины человека для реципиента-свиньи) и отсутствие цитотоксичности полученных продуктов для клеток мини-свиньи *in vitro* также способствовали регенеративному течению процесса заживления. Опубликованные нами ранее результаты нецитотоксичности ТИП для дермальных фибробластов человека, как и для клеток органов разных видов лабораторных животных, позволяют предположить биосовместимость бесклеточных продуктов из пуповины человека [8].

Исход заживления во многом зависит от восстановления местной сосудистой сети, доставляющей питательные вещества и удаляющей метаболиты. Существенным преимуществом лиофилизированных ТИП из пуповины человека является высвобождение при его биодеградации большого количества биологически активных молекул (факторов роста), способствующих миграции эндотелиоцитов и капиллярогенезу. Структурная реорганизация ВКМ Вартонова студня в процессе децеллюляризации позволяет фиксированным к каркасным белкам факторам роста (таким как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β) и др.) присутствовать в лиофилизированных ТИП в больших концентрациях по сравнению с исходным биоматериалом пуповины [12, 13]. В этом исследовании показано увеличение удельной площади сосудистого русла в тканях, окружающих рану с лиофилизированными ТИП, и одновременное уменьшение их диаметра в фазу угасания сосудистых реакций,

что может быть следствием активного образования новых капилляров. Подобное явление описано в научной литературе [14]. Установленная нами большая миграционная активность *in vitro* клеток кожи свиньи в присутствии лиофилизированных ТИП подтверждает предположение о хемотаксических свойствах лиофилизированных ТИП.

Основное вещество грануляционной ткани откладывается в раневом ложе фибробластами. Происхождение фибробластов, образующих грануляционную ткань при глубоких полнослойных повреждениях кожи, еще окончательно не выяснено. Исследования на кроликах идентифицировали адвентицию сосудов и перициты ниже *panniculus carnosus* и жирового слоя как источник грануляционных фибробластов. У мышей была показана возможность трансформации циркулирующих в крови гемопоэтических клеток с мезенхимальными характеристиками *in situ* в ране. Вероятно, множественные субпопуляции фибробластов вместе формируют грануляционную ткань. В свою очередь, термин «фибробласты» обозначает очень гетерогенную популяцию клеток, обладающих разной способностью к отложению ВКМ, дифференцированию в миофибробласты и/или сокращению раны. Фибробласты в разных участках кожи могут иметь различное происхождение, и ни один поверхностный маркер не присущ всем линиям фибробластов. Это делает идентификацию происхождения фибробластов в грануляционной ткани интересной и сложной задачей [15].

Резепителизация полнослойных кожных ран происходит исключительно из краев раны. Супрабазальный кератиноцит края поврежденного эпидермиса, удлиняясь, натягивается на расположенную под ним клетку базального слоя, и достигая области раневого ложа, приобретает способность к делению. Закрытие раневой поверхности происходит по мере того как следующий кератиноцит супрабазального слоя края раны подвергается аналогичному процессу. Базальные кератиноциты продвигающегося слоя эпидермиса обладают повышенной митотической активностью, имеют меньшее количество десмосом и большее количество щелевых контактов. При разрушении базальной мембраны человеческие кератиноциты мигрируют по временной матрице, при этом было показано, что их формирующиеся цитоплазматические отростки окружены ламинином. Но остается неясным, служит ли ламинин субстратом для адгезии или вырабатывается клетками в ответ на контакт с коллагеном. Некоторые исследования показали, что мигрирующие кератиноциты человека не продуцируют компоненты базальной мембраны [15].

Согласно общепринятому представлению, фибробласты и эндотелиоциты дермы вырастают в первичный сгусток, заполняющий раневое пространство, а эпидермис нарастает сверху, покрывая

грануляционную ткань [10]. Существует предположение, что фибробласты и перициты способны мигрировать из подкожных слоев, волосяных фолликулов и потовых желез, а не из относительно бессосудистой и мало заселенной клетками сетчатой дермы [16]. В нашем исследовании механическое заполнение области дефекта и постепенная интеграция и реваскуляризация трансплантата с образованием собственного ВКМ способствовали уменьшению сроков образования зрелого эпидермиса.

Не только механическое заполнение раны, но и качественный состав ТИП, включающий структурные элементы базальной мембраны и функциональные молекулы, играют роль в формировании качественного зрелого эпителия. Статистически значимая толщина эпителия в ранах с лиофилизированными ТИП была большей по сравнению с контролем. Предположительно это может быть как следствием присутствия в них факторов роста, так и выявленных нами в лиофилизированных ТИП молекул базальных мембран, таких как коллаген IV типа и ламинин [7]. Deshpande et al. в своих исследованиях *in vitro* заметили, что включение фибробластов в бесклеточный дермальный матрикс с отсутствующими в нем компонентами базальной мембраны не оказывало существенного влияния на формирование эпителия [3].

В ранах при введении лиофилизата тканеинженерного гидрогелевого матрикса дифференцировка и созревание эпителиоцитов происходили наиболее активно не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с лиофилизатом тканеинженерного твердотельного матрикса. В них уже спустя неделю были обнаружены признаки формирования эпидермальных утолщений Rete, в то время как в контрольной ране на этом сроке исследования даже процесс формирования тонкого слоя эпителиоцитов был не завершен. Отчетливая дифференцированность клеток слоев эпителия, характеризующая их зрелость, при использовании гидрогелевого матрикса была более заметной уже на второй неделе эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных нами экспериментальных исследований влияния бесклеточных лиофилизатов тканеинженерных матриксов на изолированный клеточный материал *in vitro* и заживление в модели *in vivo* показали их биосовместимость и биологическую активность. Лиофилизаты способствуют регенеративному типу заживления глубоких кожных ран при имплантации *in vivo* быстрее, чем в контроле, формируя зрелый эпителиальный пласт. Лиофилизированная гидрогелевая форма тканеинженерного матрикса способствует созреванию эпидермиса с образованием эпидермальных утолщений быстрее, чем лиофилизат твердотельного матрикса. Предположительно данный эффект может быть обусловлен действием

факторов роста, присутствующих в гидрогелевой форме матрикса в несвязанном состоянии. Полученные результаты позволяют разработать научно обоснованную программу доклинических исследований безопасности и эффективности лиофилизированных ТИП из пуповины человека в соответствии с требованиями ГОСТ Р 56699-2015.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Seaton M, Hocking A, Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR Journal*. 2015; 56 (1): 127–138. doi: 10.1093/ilar/ilv016. PMID: 25991704.
2. Liang Y, Tian H, Liu J, Lv Y, Wang Y, Zhang J, Huang Y. Application of stable continuous external electric field promotes wound healing in pig wound model. *Bioelectrochemistry*. 2020; 135: 107578. doi: 10.1016/j.bioelechem.2020.107578. PMID: 32534380.
3. Eweida AM, Marei MK. Naturally occurring extracellular matrix scaffolds for dermal regeneration: do they really need cells? *BioMed Research International*. 2015; 839694: 9. <https://doi.org/10.1155/2015/839694>.
4. Фоминых ЕМ, Митрофанов ВН, Живцов ОП, Стручков АА, Зубрицкий ВФ, Лебедева ЮН и др. Трансплантация тканевых эквивалентов в лечении некоторых повреждений кожи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 165–173. Fominykh YM, Mitrofanov VN, Zhivtsov OP, Struchkov AA, Zubritskiy VF, Lebedeva YuN i dr. Transplantatsiya tkanevykh ekvivalentov v lechenii nekotorykh povrezhdeniy kozhi. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (1): 165–173. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-165-173>.
5. Marques MR. Enzymes in the dissolution testing of gelatin capsules. *AAPS PharmSciTech*. 2014; 15 (6): 1410–1416. doi: 10.1208/s12249-014-0162-3.
6. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сент. 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей [Электронный ресурс]. *Гарант: информационно-правовое обеспечение*. Режим доступа: <http://base.garant.ru/70350564/ce210ed70e5daea1ed719396b4dabe87/> (дата обращения: 22.10.2022 г.). Direktiva Evropeyskogo parlamenta i Soveta Evropeyskogo Soyuzha 2010/63/ES ot 22 sent. 2010 g. o zashchite zhivotnykh, ispol'zuyushchikhsya dlya nauchnykh tseley [Elektronnyy resurs]. *Garant: informatsionno-pravovoe obespechenie*. Rezhim dostupa: <http://base.garant.ru/70350564/ce210ed70e5daea1ed719396b4dabe87/> (data obrashcheniya: 22.10.2022 g.).
7. Кондратенко АА, Калюжная ЛИ, Соколова МО, Чернов ВЕ. Сохранность важнейших структурных компонентов пуповины человека после децеллюляризации как этапа изготовления высокорегенеративного раневого покрытия. *Биотехнология*. 2021; 37 (5): 61–65. Kondratenko AA, Kalyuzhnaya LI, Sokolova MO, Chernov VE.

- Chernov VE. Sokhrannost' vazhneyshikh strukturnykh komponentov pupoviny cheloveka posle detsellyulyarizatsii kak etapa izgotovleniya vysokoregenerativnogo ranevogo pokrytiya. *Biotekhnologiya*. 2021; 37 (5): 61–65. doi: 10.21519/0234-2758-2021-37-5-61-65.
8. Калюжная ЛИ, Соколова МО, Чернов ВЕ, Земляной ДА, Чеботарев СВ, Чалисова НИ и др. Влияние бесклеточного матрикса пуповины человека на динамику роста и жизнеспособность культивируемых клеток человека и животных *ex vivo*. *Гены и клетки*. 2021; 3: 72–79. *Kalyuzhnaya LI, Sokolova MO, Chernov VE, Zemlyanoy DA, Chebotarev SV, Chalissova NI i dr. Vliyaniye beskletochnogo matriksa pupoviny cheloveka na dinamiku rosta i zhiznesposobnost' kul'tiviruyemykh kletok cheloveka i zhivotnykh ex vivo. Geny i kletki*. 2021; 3: 72–79. doi: 10.23868/202110010.
 9. Калюжная ЛИ, Хоминец ВВ, Чеботарев СВ, Харкевич ОН, Кудяшев АЛ, Чернов ВЕ и др. Применение биоматериала из пуповины человека для восстановления повреждений суставного хряща. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; 4 (73): 45–52. *Kalyuzhnaya LI, Khominets VV, Chebotarov SV, Kharkevich ON, Kudyashev AL, Chernov VE i dr. Primeneniye biomateriala iz pupoviny cheloveka dlya vosstanovleniya sustavnogo khryashcha. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 4 (73): 45–52.
 10. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2016; 5 (3): 119–136. doi: 10.1089/wound.2014.0561.
 11. Brown SJ, Surti F, Sibbons P, Hook L. Wound healing properties of a fibrin-based dermal replacement scaffold. *Biomed Phys Eng Express*. 2021; 8 (1). doi: 10.1088/2057-1976/ac4176. PMID: 34883468.
 12. Dubus M, Scomazzon L, Chevrier J, Montanede A, Baldit A, Terryn C et al. Decellularization of Wharton's Jelly Increases Its Bioactivity and Antibacterial Properties. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; 10: 828424. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.828424>.
 13. Ramzan F, Ekram S, Frazier T, Salim A, Mohiuddin OA, Khan I. Decellularized Human Umbilical Tissue Derived Hydrogels Promote Proliferation and Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Bioengineering*. 2022; 9: 239. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9060239>.
 14. Коняева АД, Варакута ЕЮ, Лейман АЕ. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла в слизистой оболочке полости рта в ходе заживления раневого дефекта при использовании полимерной мембраны. *Биомедицина*. 2021; 17 (4): 57–67. *Konyayeva AD, Varakuta YY, Leyman AY. Morfofunktsional'nyye izmeneniya sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla v slizistoy obolochke polosti rta v khode zazhivleniya ranevogo defekta pri ispol'zovanii polimernoy membrany. Biomeditsina*. 2021; 17 (4): 57–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-4-57-67>.
 15. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. *J Cell Commun Signal*. 2016; 10 (2): 103–120. doi: 10.1007/s12079-016-0330-1.
 16. Константинова МВ, Хайцев НВ, Кравцова АА, Балашов ЛД. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи. *Педиатр*. 2015; 6 (2): 85–95. *Konstantinova MV, Khaytsev NV, Kravtsova AA, Balashov LD. Osnovnyye problemy zazhivleniya ran i ispol'zovaniye zameniteley kozhi. Pediatr*. 2015; 6 (2): 85–95.

Статья поступила в редакцию 27.10.2022 г.
The article was submitted to the journal on 27.10.2022

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

Corresponding author:

Aksyonova Alexandra Vladimirovna

Address:

Phone:

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 Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, convenient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed to the Editor at:

Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs
V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
1, Shchukinskaya ul., Moscow 123182, Russian Federation
E-mail: vestniktranspl@gmail.com



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»**

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе *VI Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием)*, который состоится **25–27 сентября 2023 года** в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

В конгрессе примут участие руководители здравоохранения, представители высших органов государственной власти, партий, общественных организаций, российские и зарубежные лидеры клинической медицины и биомедицинской науки.

Конгресс будет посвящен актуальным вопросам донорства и трансплантации органов.

В программе конгресса Шумаковские чтения, всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции «Биоискусственные системы и регенеративная медицина» и «Системы вспомогательного кровообращения» и др.

Научная программа конгресса

1. Актуальные вопросы организации и функционирования сети трансплантационных программ в стране.
2. Трансплантация органов детям.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии в аспекте трансплантации органов.
4. Биологические и клинические аспекты трансплантации органов.
5. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
6. Биоискусственные системы, клеточные технологии и регенеративная медицина.
7. Актуальные вопросы донорства и трансплантации тканей человека в Российской Федерации.

В программу конгресса включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получают свидетельство государственного образца в рамках непрерывного медицинского образования.

Тезисы будут опубликованы в отдельном выпуске журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Тезисы должны быть представлены текстом в объеме 1 страницы формата А4 с полями 3 см с каждой стороны, через 1 интервал шрифтом Times New Roman, размер 12. Название тезисов – заглавными буквами жирным шрифтом; авторы (инициалы после фамилий) – строчными буквами жирным шрифтом; название учреждения, город – строчными буквами обычным шрифтом; между названием учреждения и текстом тезисов – 2 интервала.

Тезисы необходимо выслать по электронной почте на transplantology@mail.ru.

Контакты оргкомитета

По вопросам, связанным с научной программой: +7 (499) 193-87-62, transplantology@mail.ru.

По вопросам, связанным с общей координацией мероприятия и организацией пребывания региональных участников: Дарья Кобяцкая, +7 (499) 196-18-03, fncio.event@gmail.com

Председатель Российского трансплантологического общества,
главный специалист трансплантолог Минздрава России, академик РАН

С.В. Готьё

**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 31.03.23.

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 ____