

# 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. № 3

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- С.Ф. Багненко** (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
- Л.С. Барбараш** (Кемерово, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
- А.В. Васильев** (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор
- Л.А. Габбасова** (Москва, Россия) – д. м. н.
- Г. Данович** (Лос-Анжелес, США) – профессор
- М.Г. Иткин** (США, Филадельфия) – профессор
- В.А. Порханов** (Краснодар, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
- Л.М. Рошаль** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
- Г.Т. Сухих** (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор
- В.А. Ткачук** (Москва, Россия) – академик РАН, д. б. н., профессор
- М.Ш. Хубутиа** (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. № 3

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

**Editor-in-Chief – S.V. Gautier**  
(Moscow, Russia), MD, PhD, professor, member  
of Russian Academy of Sciences (editor of the section  
«Organization of transplant care»)

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

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

- S.F. Bagnenko** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- L.S. Barbarash** (Kemerovo, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- A.V. Vasiliev** (Moscow, Russia) – PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
- L.A. Gabbasova** (Moscow, Russia) – MD, PhD
- G. Danovich** (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor
- M.G. Itkin** (Philadelphia, USA) – MD, professor
- V.A. Porkhanov** (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- L.M. Roshal** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
- G.T. Sukhikh** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- V.A. Tkachuk** (Moscow, Russia) – PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- M.Sh. Khubutiya** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- A.M. Chernyavskiy** (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
- V.P. Chehonin** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- E.V. Shlyakhto** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor, member of Russian Academy of Sciences
- P.K. Yablonsky** (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD, professor

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- С.А. Борзенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор  
**А.В. Ватазин** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор  
**Д.А. Гранов** (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН, д. м. н., профессор  
**Ф. Дельмонико** (Бостон, США) – профессор  
**В.М. Захаревич** (Москва, Россия) – д. м. н.  
**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  
**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. Сaitгареев** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор  
**В.И. Севастьянов** (Москва, Россия) – д. б. н., профессор (редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)  
**С.М. 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  
**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. Saitgareev** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor  
**V.I. Sevastianov** (Moscow, Russia) – PhD, professor  
(*editor of the section «Regenerative medicine and cellular technology»*)  
**S.M. Khomyakov** (Moscow, Russia) – MD, PhD  
**O.M. Tsiurlikova** (Moscow, Russia) – MD, PhD,  
(*editor of the section «Clinical transplantation»*)  
**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](mailto: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](mailto: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

Кафедра трансплантологии и искусственных органов Сеченовского университета:  
15 лет успешной деятельности в сфере высшего медицинского образования

*С.В. Готье*

Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году.  
XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества

*С.В. Готье, С.М. Хомяков*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Использование криотехнологий в трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса

*М.Т. Беков, И.В. Паиков, Н.П. Можейко, Р.А. Латыпов, Д.О. Олешкевич, К.С. Смирнов, Е.Ф. Шигаев, Я.С. Якунин, С.В. Готье*

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» у реципиента печени. Клинические наблюдения и обзор литературы

*С.Э. Восканян, В.Л. Коробка, В.Е. Сюткин, А.Р. Монахов, А.П. Мальцева, Е.С. Пак, Р.В. Коробка, Е.И. Колодяжный, С.И. Зубенко, Ю.В. Восканян, В.Ю. Коцияев*

Физическая реабилитация детей с трансплантированными органами

*Т.Ю. Шелехова, О.М. Цирульников, И.А. Лазарева, О.Е. Гичкун, Е.Е. Задябина, А.А. Шитова*

Эффективность дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней трансплантированной почки. Надежда или разочарование?

*С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.А. Милосердов, Ю.В. Кисиль, Д.А. Сайдулаев, С.В. Садовников, К.В. Сивак, Н.С. Буненков, В.В. Перепелица, Т.А. Лелявина*

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Клинический случай длительной механической поддержки кровообращения у пациента с бивентрикулярной сердечной недостаточностью после ножевого ранения сердца

*Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.Г. Макаев, Д.С. Хван, Д.В. Доронин, Х.А. Агаева, А.В. Фомичев, А.М. Чернявский*

# CONTENTS

## EDITORIAL

6 Department of transplantology and artificial organs at Sechenov university: 15 years of success in graduate medical education

*S.V. Gautier*

8 Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15<sup>th</sup> Report from the Registry of the Russian Transplant Society

*S.V. Gautier, S.M. Khomyakov*

## CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

31 Cryotechnology in lung and heart-lung transplantation

*M.T. Bekov, I.V. Pashkov, N.P. Mozheiko, R.A. Latypov, D.O. Oleshkevich, K.S. Smirnov, E.F. Shigaev, Ya.S. Yakunin, S.V. Gautier*

38 Development of graft-versus-host disease in a liver recipient. Clinical observations and literature review

*S.E. Voskanyan, V.L. Korobka, V.E. Syutkin, A.R. Monakhov, A.P. Maltseva, E.S. Pak, R.V. Korobka, E.I. Kolodyazhny, S.I. Zubenko, Yu.V. Voskanyan, V.Yu. Kotsiyaev*

50 Physical rehabilitation in pediatric organ recipients

*T.Yu. Shelekhova, O.M. Tsirulnikova, I.A. Lazareva, O.E. Gichkun, E.E. Zadyabina, A.A. Shitova*

57 Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for post-transplant kidney stones. Hope or Disappointment?

*S.V. Popov, R.G. Huseynov, I.A. Miloserdov, Yu.V. Kisil, D.A. Saydulaev, S.V. Sadovnikov, K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, V.V. Perepelitsa, T.A. Lelyavina*

## HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

64 Clinical case of long-term mechanical circulatory support in a patient with biventricular heart failure after cardiac stab wound

*D.A. Sirota, M.O. Zhulkov, A.G. Makaev, D.S. Khvan, D.V. Doronin, K.A. Agaeva, A.V. Fomichev, A.M. Chernyavsky*

Опыт амбулаторного наблюдения реципиентов после трансплантации сердца в НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова

*И.И. Муминов, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Н.П. Можейко, С.А. Саховский, А.О. Шевченко*

## **РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Влияние трипсина на биохимические и функциональные свойства децеллюляризованного суставного хряща свиньи

*А.Д. Кириллова, Е.А. Немец, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.А. Рыжикова, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*

Способ уменьшения хирургической пористости протезов кровеносных сосудов малого диаметра

*Е.А. Немец, А.И. Хайруллина, В.Ю. Белов, В.А. Сургученко, В.Н. Василец, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*

## **ТРАНСПЛАНТОМИКА**

Аналоги нейтрофильно-лимфоцитарного отношения циркулирующего пула стволовых и незрелых гемопоэтических клеток для мониторинга состояния трансплантата печени

*А.Н. Шутко, О.А. Герасимова, Н.В. Марченко, И.И. Тилеубергенов*

## **ДОНОРСТВО ОРГАНОВ**

Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для ex vivo перфузии легких на мелких животных

*О.Ю. Есипова, В.К. Богданов, А.С. Есипов, А.П. Кулешиов, А.С. Бучнев, Е.А. Волкова, А.А. Дробышев, Н.В. Грудинин*

Комплексное использование перфузионных технологий при трансплантации почек от донора с внегоспитальной остановкой кровообращения (клинический случай)

*А.В. Шабунин, М.Г. Минина, П.А. Дроздов, И.А. Милосердов, Д.А. Сайдулаев, В.М. Севостьянов, Э.А. Тенчурина*

Хирургическая техника эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в эксперименте

*М.О. Жульков, И.С. Зыков, А.Г. Макаев, А.В. Протопопов, М.Н. Муртазалиев, Ф.Ю. Косимов, А.Р. Таркова, А.Д. Лиманский, Я.М. Смирнов, Х.А. Агаева, О.Е. Фрыкина, Д.А. Сирота*

68 Experience of outpatient follow-up of heart transplant recipients at Shumakov center  
*I.I. Muminov, N.N. Koloskova, V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, N.P. Mozheiko, S.A. Sakhovskiy, A.O. Shevchenko*

## **REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES**

76 Effect of trypsin on biochemical and functional properties of decellularized porcine articular cartilage

*A.D. Kirillova, E.A. Nemets, A.M. Grigoriev, L.A. Kirsanova, V.A. Ryzhikova, E.A. Volkova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov*

87 Technique for reducing the surgical porosity of small-diameter vascular grafts

*E.A. Nemets, A.I. Khairullina, V.Yu. Belov, V.A. Surguchenko, V.N. Vasilets, E.A. Volkova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov*

## **TRANSPLANTOMICS**

97 Equivalents of the neutrophil-to-lymphocyte ratio of circulating pool of stem and immature hematopoietic cells for assessing liver transplant status

*A.N. Shutko, O.A. Gerasimova, N.V. Marchenko, I.I. Tileubergenov*

## **ORGAN DONATION**

106 Development of a new low-volume oxygenator and creation of a hydrodynamic test bench for ex vivo lung perfusion in small animals

*O.Yu. Esipova, V.K. Bogdanov, A.S. Esipov, A.P. Kuleshov, A.S. Buchnev, E.A. Volkova, A.A. Drobyshev, N.V. Grudinin*

113 Complex use of perfusion techniques in kidney transplantation from a donor with out-of-hospital cardiac arrest (clinical case)

*A.V. Shabunin, M.G. Minina, P.A. Drozdov, I.A. Miloserdov, D.A. Saydulaev, V.M. Sevostyanov, E.A. TENCHURINA*

122 Surgical technique for explantation of a functioning cardiopulmonary complex in an experiment

*M.O. Zhulkov, I.S. Zykov, A.G. Makaev, A.V. Protopopov, M.N. Murtazaliev, F.Yu. Kosimov, A.R. Tarkova, A.D. Limansky, Ya.M. Smirnov, H.A. Agaeva, O.E. Frykina, D.A. Sirota*

## СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Репротезирование аортального клапана после ранее выполненного TAVI

*Д.А. Титов, М.Н. Соркомов, Д.М. Пурсанова, М.И. Федосейкина, С.И. Бабенко, Р.М. Муратов*

## ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

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

## RELATED DISCIPLINES

129 Aortic valve replacement after previous TAVI  
*D.A. Titov, M.N. Sorkomov, D.M. Pursanova, M.I. Fedoseykina, S.I. Babenko, R.M. Muratov*

## INFORMATION

139 Instructions to authors

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

## КАФЕДРА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: 15 ЛЕТ УСПЕШНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СФЕРЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

## DEPARTMENT OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS AT SECHENOV UNIVERSITY: 15 YEARS OF SUCCESS IN GRADUATE MEDICAL EDUCATION

*Если развитие отечественной трансплантологии можно представить в виде дороги, по которой идем мы с вами, дорогие коллеги, то создание кафедры трансплантологии Сеченовского университета – это, без сомнения, заметная веха, мимо которой нельзя проследовать, не уделив внимания столь знаменательному событию. Тем более что в 2023 году исполняется 15 лет со дня ее основания. История кафедры тесно связана с развитием трансплантологии в Российской Федерации; для нашего профессионального поля это звено в единой цепи, часть пейзажа, без которого картина была бы неполной.*



*Развитие трансплантации и донорства органов в регионах России определяет необходимость в подготовке высококвалифицированных медицинских кадров, обладающих глубокими практическими и теоретическими знаниями в области трансплантологии и искусственных органов. В 2008 году мы обратились к руководству Сеченовского университета с предложением об открытии в составе лечебного факультета Первого государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова первой в стране кафедры, где бы дисциплину «трансплантология и искусственные органы» преподавали в составе учебной программы «лечебное дело» студентам 6-го курса.*

*Ежегодно на кафедре по дисциплине «трансплантология и искусственные органы» прохо-*

*The development of Russian transplantology can be visualized as a road along which you and I, dear colleagues, are walking. The establishment of the Department of Transplantology at Sechenov University is, without doubt, a notable milestone that cannot be passed by without paying attention to such a significant event. More so because the 2023 marks 15 years since its foundation. The history of the department is closely connected with the development of transplantology in the Russian Federation. For our professional*

*field, it is a link in a single chain, a part of the landscape, without which the picture would be incomplete.*

*The development of transplantation and organ donation programs in regions across Russia have created the need to train highly skilled medical personnel with profound practical and theoretical knowledge in the field of transplantology and artificial organs. In 2008, we approached the management of Sechenov University with a proposal to open Russia's first department, where the discipline «Transplantology and Artificial Organs» would be taught to year 6 students as part of the «Medicine» curriculum under the Faculty of Medicine.*

*At this department, over 1000 students are trained annually under the «Transplantology and Artificial Organs» discipline. The discipline includes the following modules: Fundamentals of transplantology and artificial organs; Problems of organ donation; Clinical heart*

дят обучение более 1000 студентов. Дисциплина включает в себя следующие модули: основы трансплантологии и искусственных органов; проблемы органного донорства; клиническая трансплантация сердца; клиническая трансплантация печени; клиническая трансплантация поджелудочной железы; клиническая трансплантация почки; трансплантационная иммунология и иммуносупрессия; инновационные решения и перспективы в области трансплантологии и искусственных органов.

Профессорско-преподавательский состав кафедры представлен высококвалифицированными сотрудниками: членом-корреспондентом РАН, 8 докторами и 5 кандидатами наук. Эффективное сочетание практической работы и образовательной деятельности на базе современного научно-клинического центра позволяет интегрировать новые возможности в сферу образования, науки и медицины. В 2018 году вышел в свет учебник «Трансплантология и искусственные органы», который составлен с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта и учебного плана и базируется на многолетнем опыте преподавания этой дисциплины в ведущем медицинском вузе России.

Плодотворное сотрудничество кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского университета с ведущим профильным научно-клиническим учреждением – ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России – позволило создать образовательную платформу, способствующую подготовке высококвалифицированных кадров, развитию высокотехнологичной медицины, обеспечению доступной и качественной медицинской помощью граждан России.

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



transplantation; Clinical liver transplantation; Clinical pancreas transplantation; Clinical kidney transplantation; Transplantation immunology and immunosuppression; Innovative solutions and perspectives in the field of transplantology and artificial organs.

The teaching staff at the department comprises 15 high-caliber specialists: 1 associate fellow of the Russian Academy of Sciences, 8 professors of medicine and 5 holders of doctorate degrees in medicine. Effective combination of practical work and educational activities at this modern research and clinical center allows integrating new opportunities in the field of education, science and medicine. In 2018, the textbook «Transplantology and Artificial Organs» was published. The book was compiled keeping in mind the requirements of the Federal State Educational Standard and the curriculum. It is based on many years of experience in teaching this discipline at Russia's leading medical university.

Fruitful cooperation between the Department of Transplantology and Artificial Organs at Sechenov University and the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, a leading specialized research and clinical institution, has facilitated the creation of an educational platform that promotes the training of highly skilled talent for the development of high-tech medicine, and the provision of affordable and top-quality medical care to Russian citizens.

Sincerely,

Sergey Gautier,  
Editor-in-chief, Russian Journal of  
Transplantology and Artificial Organs.  
Fellow, Russian Academy of Sciences

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30

# ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ

## XV сообщение регистра

### Российского трансплантологического общества

С.В. Готье<sup>1, 2</sup>, С.М. Хомяков<sup>1, 2</sup>

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

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

**Цель:** провести мониторинг состояния и тенденций в развитии донорства и трансплантации органов в РФ по данным 2022 г. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование руководителей центров трансплантации. Контроль данных осуществлялся по информационной системе учета Минздрава России. Выполнен сравнительный анализ полученных данных в динамике лет, между отдельными субъектами РФ, между центрами трансплантации. **Результаты.** По данным регистра, в 2022 г. в РФ функционировали 46 программ трансплантации почки, 31 – печени и 16 – сердца. Уровень донорской активности в 2022 г. составил 5,2 на 1 млн населения, при этом доля мультиорганного изъятия составила 73,7%, среднее число органов, полученных от одного эффективного донора – 2,8. В 2022 г. в РФ было выполнено 2555 трансплантаций органов, из них 1562 пересадки почки, 659 – печени, 310 – сердца. В 2022 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 10,0% по сравнению с 2021 г. В Москве уровень донорства составил 26,3 на 1 млн населения. На территории Москвы и Московской области функционировали 12 центров трансплантации, которые выполнили 52,6% от всех трансплантаций почки и 64,8% от всех экстраренальных трансплантаций. Число пациентов с трансплантированными органами в РФ превышает 150 на 1 млн населения. **Заключение.** В РФ продолжается расширение географии центров трансплантации, в 2022 г. было открыто 5 новых центров. За прошедший год в стране увеличилось число эффективных доноров и трансплантаций органов. Ресурсный потенциал медицинских организаций не исчерпан для дальнейшего увеличения числа трансплантаций органов. Москва – локомотив отечественной трансплантологии, но в РФ появились и другие региональные лидеры: Кемерово, Казань, Ростов-на-Дону, Тюмень, Иркутск, Волжский. В РФ обеспечивается приоритет оказания трансплантационной помощи детям. Целесообразно реализовать комплекс мер, направленных на выявление потенциальных реципиентов.

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

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

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

# ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2022

## 15<sup>th</sup> Report from the Registry of the Russian Transplant Society

S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>, S.M. Khomyakov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to monitor the current trends and developments in organ donation and transplantation in the Russian Federation based on data from the year 2022. **Materials and methods.** Heads of organ transplant centers were surveyed through questionnaires. Data control was done using the information accounting system of the Russian Ministry of Health. We performed a comparative analysis of data obtained over years from various federal subjects of the Russian Federation and transplant centers. **Results.** Based on data retrieved from the National Registry in 2022, 46 kidney, 31 liver and 16 heart transplant programs were existing in the Russian Federation as of the year 2022. Organ donation activity in 2022 was 5.2 per million population (p.m.p.), with a 73.7% multi-organ procurement rate and an average of 2.8 organs procured from one effective donor. In 2022, 2,555 organ transplants were performed in the Russian Federation, which included 1,562 kidney, 659 liver and 310 heart transplants. Same year, the number of transplant surgeries performed in the Russian Federation increased by 10.0% compared to 2021. In Moscow, organ donation activity was 26.3 p.m.p. The city of Moscow and the Moscow Oblast alone had a total of 12 transplant centers, accounting for 52.6% of all kidney transplants and 64.8% of all extrarenal transplants in the country. The number of organ recipients in the Russian Federation exceeds 150 p.m.p. **Conclusion.** The geographic distribution of transplant centers in the Russian Federation continues to expand. Five new centers were opened in 2022. Over the past year, the number of effective donors and organ transplants increased in the country. The resource potential of medical institutions has not been exhausted and this is set to further increase the number of organ transplants performed. Moscow is the powerhouse of Russian transplantology. However, other regional leaders have since appeared in the Russian Federation, such as in Kemerovo, Kazan, Rostov-on-Don, Tyumen, Irkutsk, and Volzhsky. In the Russian Federation, priority is being given to pediatric transplant care. It is expedient to implement a complex of measures aimed at identifying potential recipients.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2022 гг. [1–13].

Данные регистра предоставляются в следующие международные регистры:

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

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов и тканей человека, доноров и реципиентов, действу-

ющей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

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

С 2019 г. регистр применяется для мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365 (с 2022 г. – комплекс процессных мероприятий).

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

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

### ЦЕНТРЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

В Российской Федерации центры трансплантации расположены в 37 субъектах РФ (рис. 1).

В 2022 году трансплантация почки осуществлялась в 46 центрах, трансплантация печени – в 31, трансплантация сердца – в 16, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 4.

В 2022 году различные трансплантационные вмешательства выполнялись в 57 медицинских организациях:

- 18 – это учреждения федерального подчинения, включая 11 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 учреждения Федерального медико-биологического агентства; 1 учреждение Министерства обороны России;
- 39 – это учреждения субъектов РФ.

На новых территориях РФ в 2022 г. функционировал один центр трансплантации в Донецкой Народной Республике на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения Минздрава ДНР (г. Донецк), за прошедший год в нем было сделано 4 трансплантации почки от прижизненного родственного донора.

В 2022 году в России было выполнено 2555 трансплантаций органов, из них 258 пересадок органов детям (табл. 1 и 2). Число трансплантаций органов

в РФ по сравнению с 2021 годом увеличилось на 10,2% (+237).

В 2022 г. ежемесячно выполнялось от 159 (в феврале) до 264 (в апреле) трансплантаций органов (в среднем около 210), рис. 2.

В прошедшем году выполнялось от 92 до 163 трансплантаций почек в месяц, 42–72 трансплантации печени, 21–32 трансплантации сердца.

Таблица 1

### Донорство и трансплантация органов в РФ в 2022 году

#### Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022

Показатель	Количество
Донорство органов	
Всего доноров органов	1149
Посмертные доноры	763
Живые (родственные) доноры	386
Трансплантация органов	
Всего пересажено органов несовершеннолетним	2555
Почка, в т. ч. от посмертного донора от живого донора <i>несовершеннолетним</i>	258
Печень, в т. ч. от посмертного донора от живого донора <i>несовершеннолетним</i>	1562
Сердце <i>несовершеннолетним</i>	1334
Комплекс «сердце–легкие» <i>несовершеннолетним</i>	228
Легкие	118
Поджелудочная железа	659
	501
	158
	129
	308
	10
	2
	1
	14
	10

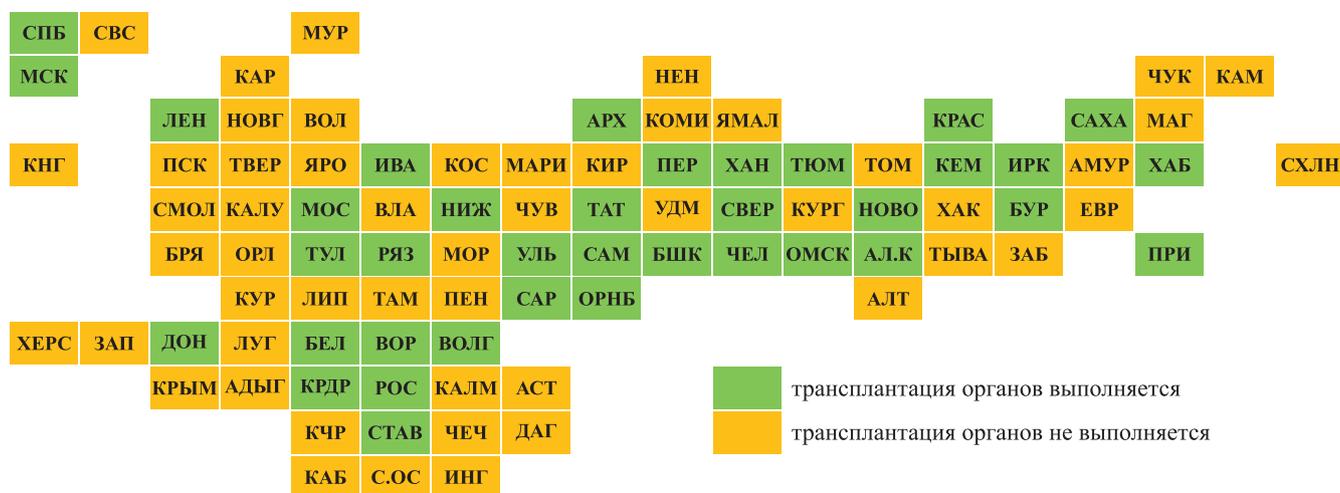


Рис. 1. География центров трансплантации органов в РФ в 2022 году

Fig. 1. Geographic distribution of organ transplant centers in Russia in 2022

**Трансплантационная активность РФ в 2022 году**  
**Transplant activity in the Russian Federation in 2022**

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка (всего)	Почка от посмертного донора	Почка родственная	Печень (всего)	Печень от посмертного донора	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце–легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, <b>Москва, ЦФО</b>	654	266	171	95	159	63	96	212	5	10	2	0
1.2	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, <b>Волжский, ЮФО</b>	45	36	20	16	7	7	0	2	0	0	0	0
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, <b>Москва, ЦФО</b>	50	50	43	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, <b>Москва, ЦФО</b>	32	32	25	7	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», <b>Москва, ЦФО</b>	38	25	6	19	13	0	13	0	0	0	0	0
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, <b>Москва, ЦФО</b>	48	13	11	2	35	11	24	0	0	0	0	0
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, <b>Москва, ЦФО</b>	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
7	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, <b>Москва, ЦФО</b>	18	18	8	10	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», <b>Москва, ЦФО</b>	149	108	107	1	41	41	0	0	0	0	0	0
9	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», <b>Москва, ЦФО</b>	369	251	250	1	107	105	2	4	3	4	0	0
10	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», <b>Москва, ЦФО</b>	24	0	0	0	24	24	0	0	0	0	0	0
11	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», <b>Московская область, ЦФО</b>	62	39	38	1	23	23	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
12	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (КБ № 119), <b>Московская область, ЦФО</b>	20	20	16	4	0	0	0	0	0	0	0	0
13	ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», <b>Белгород, ЦФО</b>	13	9	9	0	4	4	0	0	0	0	0	0
14	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», <b>Воронеж, ЦФО</b>	7	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
15	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», <b>Тула, ЦФО</b>	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», <b>Рязань, ЦФО</b>	12	11	10	1	1	1	0	0	0	0	0	0
17	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», <b>Ставрополь, СКФО</b>	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
18	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, <b>Краснодар, ЮФО</b>	48	31	29	2	9	9	0	8	0	0	0	0
19	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», <b>Волжский, ЮФО</b>	7	7	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0
20	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», <b>Ростов-на-Дону, ЮФО</b>	56	34	34	0	16	16	0	5	1	0	0	0
21	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	16	0	0	0	16	16	0	0	0	0	0	0
22	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	28	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0
23	ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	45	35	32	3	10	10	0	0	0	0	0	0
24	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	24	24	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	16	16	14	2	0	0	0	0	0	0	0	0
26	СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	7	7	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
27	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	18	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0	0
28	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», <b>Санкт-Петербург, СЗФО</b>	33	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», <b>Архангельск, СЗФО</b>	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
30	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, <b>Новосибирск, СФО</b>	10	0	0	0	1	1	0	9	0	0	0	0
31	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», <b>Новосибирск, СФО</b>	78	35	27	8	43	24	19	0	0	0	0	0
32	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», <b>Кемерово, СФО</b>	11	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
33	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», <b>Кемерово, СФО</b>	75	75	72	3	0	0	0	0	0	0	0	0
34	ГАУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», <b>Кемерово, СФО</b>	7	0	0	0	7	7	0	0	0	0	0	0
35	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», <b>Иркутск, СФО</b>	35	18	18	0	16	16	0	1	0	0	0	0
36	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», <b>Барнаул, СФО</b>	21	19	19	0	2	2	0	0	0	0	0	0
37	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», <b>Красноярск, СФО</b>	20	18	15	3	2	2	0	0	0	0	0	0
38	КГБУ «Красноярская клиническая больница», <b>Красноярск, СФО</b>	31	18	18	0	9	9	0	4	0	0	0	0
39	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», <b>Екатеринбург, УФО</b>	30	20	19	1	7	6	1	3	0	0	0	0
40	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», <b>Челябинск, УФО</b>	22	15	14	1	4	4	0	3	0	0	0	0
41	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», <b>Тюмень, УФО</b>	33	30	29	1	1	1	0	2	0	0	0	0
42	БУ «Окружная клиническая больница», <b>Ханты-Мансийск, УФО</b>	8	5	4	1	2	2	0	1	0	0	0	0
43	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <b>Самара, ПФО</b>	43	41	39	2	2	2	0	0	0	0	0	0
44	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, <b>Саратов, ПФО</b>	7	7	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0
45	ГУЗ «Областная клиническая больница», <b>Саратов, ПФО</b>	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, <b>Нижний Новгород, ПФО</b>	24	14	11	3	9	7	2	0	1	0	0	0
47	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», <b>Казань, ПФО</b>	138	83	80	3	55	55	0	0	0	0	0	0
48	ГАУЗ «Межрегиональный клинично-диагностический центр», <b>Казань, ПФО</b>	8	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0
49	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», <b>Уфа, ПФО</b>	49	39	39	0	10	10	0	0	0	0	0	0
50	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», <b>Уфа, ПФО</b>	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
51	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», <b>Пермь, ПФО</b>	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», <b>Оренбург, ПФО</b>	16	16	11	5	0	0	0	0	0	0	0	0
53	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», <b>Якутск, ДФО</b>	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», <b>Улан-Удэ, ДФО</b>	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
55	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», <b>Владивосток, ДФО</b>	15	12	12	0	3	3	0	0	0	0	0	0
56	КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», <b>Хабаровск, ДФО</b>	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Итого</b>		<b>2551</b>	<b>1558</b>	<b>1334</b>	<b>224</b>	<b>659</b>	<b>501</b>	<b>158</b>	<b>308</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2022 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2186 (85,5%) трансплантаций органов (в 2021 г. – 2052, 88,5%), рис. 3. Еще 369 (14,5%) пересадок органов были выполнены за счет средств субъектов РФ и федерального бюджета.

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 2,7 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 27,5%.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» на 2022 год

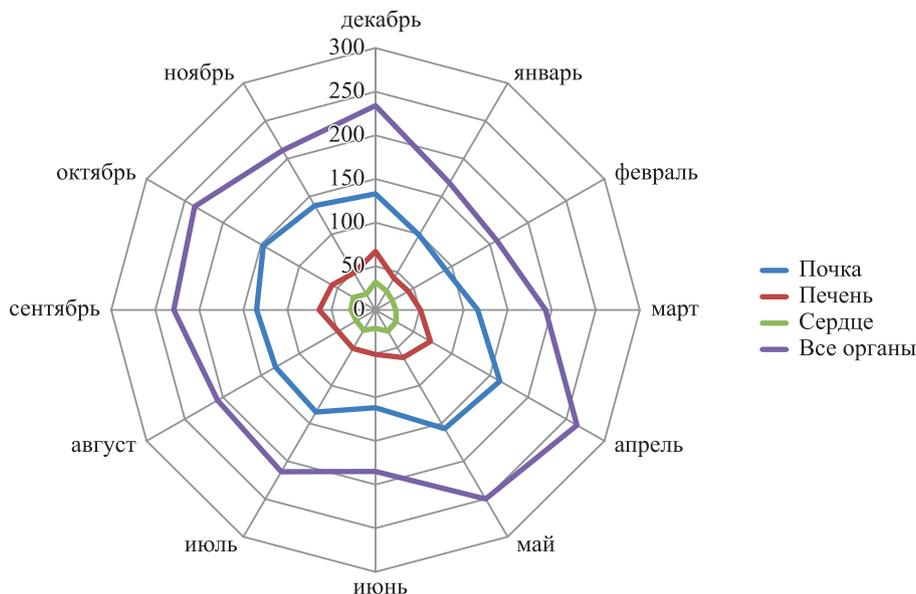


Рис. 2. Число трансплантаций органов по месяцам в 2022 году

Fig. 2. Organ transplantation by month in 2022

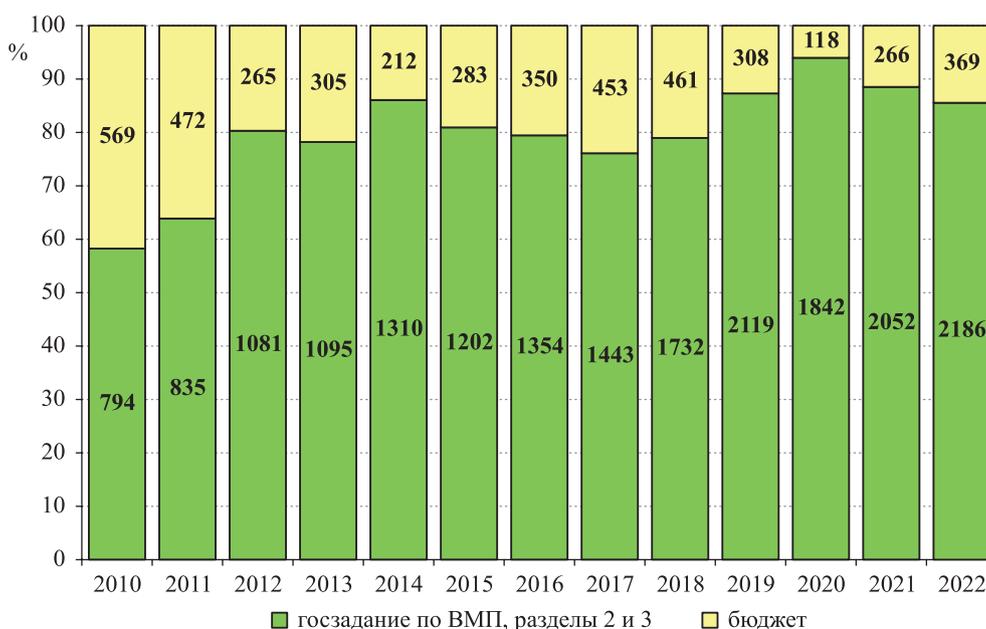


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2022 г.

Fig. 3. Funding for organ transplantation in the Russian Federation in 2010–2022

утверждены Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. № 2505.

## ДОНОРСТВО ОРГАНОВ

В 2022 году донорские программы осуществлялись в 34 субъектах РФ.

За прошедший год новые донорские программы были открыты:

- в Хабаровском крае – от прижизненного донора;
- в Пермском крае – от посмертного донора.

Число эффективных посмертных доноров в 2022 г. составило 763, или 5,2 на 1 млн населения (табл. 3). Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2021 годом увеличилось на 17,0% (+111).

Доля эффективных посмертных доноров органов старше 60 лет в 2022 г. составила 16,0% (рис. 4). Доля доноров-мужчин была 63,3%, доноров-женщин – 36,7%.

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (100,0 млн), составила 7,6 на 1 млн населения (табл. 4, 5).

Наиболее высокий показатель донорской активности достигнут в Москве – 26,3 на 1 млн населения (в 2021 г. – 23,7). В Кемеровской области показатель донорской активности превысил 15 эффективных доноров на 1 млн населения (15,8). Еще в 2 субъектах РФ, а именно в Республике Татарстан и Тюменской области, показатель донорской активности оказался выше – 10,0 на 1 млн населения.

В 2022 г. увеличение донорской активности наблюдалось в 20 субъектах РФ, наиболее динамичный рост (на 40,0% и более) показали Кемеровская область, Республика Татарстан, Тюменская область, Ленинградская область, Санкт-Петербург, Иркутская

область, Алтайский край, Приморский край, Челябинская область.

Снижение донорской активности отмечалось в 11 субъектах РФ, хуже других регионов (снижение на 30% и более) динамика донорской активности в Рязанской, Свердловской областях и Ставропольском крае.

На долю Москвы и Московской области в 2022 г. приходится 47,4% (362) эффективных доноров.

Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 725, их доля в общем пуле эффективных доноров – 95,0% (рис. 5). В 26 субъектах РФ центры работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга».

В Кемеровской области доля эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» увеличилась, однако все еще остается ниже, чем в других субъектах РФ, в 2022 г. – 70,7% (в 2021 г. – 64,3%).

В 2022 году было выполнено 562 мультиорганных изъятия, доля мультиорганных изъятий от общего числа изъятий составила 73,6%. В 17 регионах доля мультиорганных изъятий составила 70,0% и более.

Недостаточно эффективно (доля мультиорганных доноров менее 50,0%) используется донорский ресурс в Рязанской, Воронежской, Кемеровской, Тюменской, Самарской, Саратовской областях, Приморском крае.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров в 2022 году составил 294, или 38,5% от общего числа мультиорганных доноров в стране.

Среднее количество органов, полученное от одного посмертного донора, в 2022 г. было 2,8 (в 2021 г. – 3,0). Показатель использования донорских почек составил 87,4% (в 2021 г. – 90,7%).

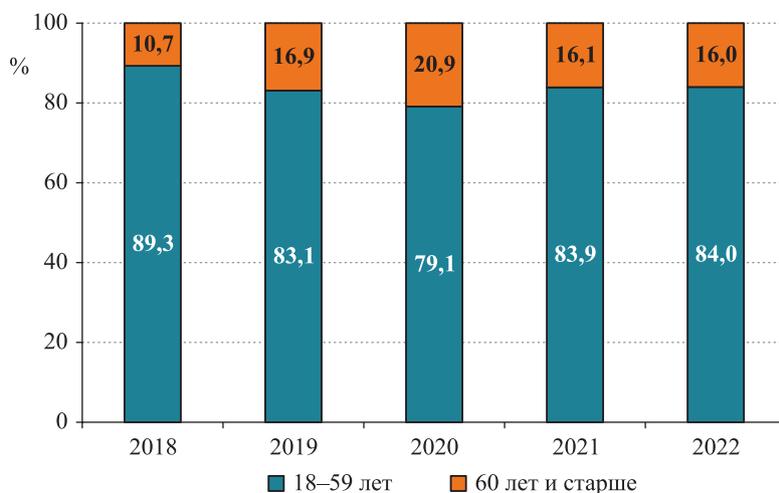


Рис. 4. Возрастная структура эффективных доноров органов в 2018–2022 гг.

Fig. 4. Age structure of effective organ donors in 2018–2022

Таблица 3

**Показатели, связанные с посмертным донорством органов в регионах РФ в 2022 г.**  
**Indicators associated with organ donation activity in the regions of the Russian Federation in 2022**

№ пп	Регион	Центр координации органного донорства	Население (млн)	Число активных донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		в т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		в т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)	
					6	7	8	9	10	11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Москва	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»	12,6	21	332	26,3	313	94,3	268	80,7
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»	7,8	13	30	3,8	30	100,0	26	86,7
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»	1,5	1	5	3,3	5	100,0	4	80,0
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»	2,3	3	3	1,3	3	100,0	0	0,0
5	Тульская область	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»	1,4	1	3	2,1	3	100,0	3	100,0
6	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница»	1,1	1	7	6,4	6	85,7	3	42,9
7	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК	5,7	1	17	3,0	16	94,1	15	88,2
8	Волгоградская область	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжский	2,5	3	8	3,2	8	100,0	7	87,5
9	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»	4,2	1	21	5,0	21	100,0	19	90,5
10	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»	2,8	1	3	1,1	3	100,0	2	66,7
11	Санкт-Петербург	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»	5,4	6	43	8,0	43	100,0	36	83,7
12	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	1,9	1	17	8,9	17	100,0	14	82,4
13	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич»	1,1	1	3	2,7	3	100,0	3	100,0
14	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	2,8	4	19	6,8	18	94,7	18	94,7
15	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»	2,6	10	41	15,8	29	70,7	19	46,3
16	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»	2,4	2	15	6,3	15	100,0	9	60,0
17	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница»	2,3	1	10	4,3	10	100,0	5	50,0
18	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница»	2,9	3	10	3,4	10	100,0	10	100,0
19	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	4,3	2	10	2,3	10	100,0	6	60,0
20	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	3,4	1	9	2,6	9	100,0	7	77,8
21	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	1,5	3	16	10,7	16	100,0	5	31,3
22	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница»	1,7	3	3	1,8	3	100,0	2	66,7
23	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ	3,1	4	23	7,4	22	95,7	4	17,4

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
24	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница»	2,4	1	7	2,9	7	100,0	2	28,6
25	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России	3,2	4	7	2,2	7	100,0	6	85,7
26	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»	3,9	3	52	13,3	52	100,0	44	84,6
27	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»	4,0	6	20	5,0	20	100,0	12	60,0
28	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»	1,9	2	5	2,6	5	100,0	5	100,0
29	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»	1,9	1	7	3,7	7	100,0	2	28,6
30	Пермский край	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»	2,5	1	1	0,4	1	100,0	0	0,0
31	Республика Саха (Якутия)	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»	1,0	1	1	1,0	1	100,0	0	0,0
32	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	–	2	2	–	2	100,0	2	100,0
33	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России»	–	3	13	–	10	76,9	4	30,8
		<b>Всего</b>	<b>145,5</b>	<b>111</b>	<b>763</b>	<b>5,2</b>	<b>725</b>	<b>95,0</b>	<b>562</b>	<b>73,7</b>

Таблица 4

**Рейтинг регионов по донорской активности в 2022 году**  
**Rating of regions by donor activity in 2022**

№ пп	Субъект РФ (регион)	Население в 2022 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		№ пп	Субъект РФ (регион)	Население в 2022 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения	
			2022 г.	2021 г.				2022 г.	2021 г.
1	Москва	12,6	26,3	23,7	18	Волгоградская область	2,5	3,2	4,0
2	Кемеровская область	2,6	15,8	10,8	19	Краснодарский край	5,6	3,0	2,3
3	Республика Татарстан	3,9	13,3	9,0	20	Саратовская область	2,4	2,9	2,5
4	Тюменская область	1,5	10,7	5,3	21	Архангельская область	1,1	2,7	0,9
5	Ленинградская область	1,8	8,9	6,3	22	Оренбургская область	1,9	2,6	2,1
6	Санкт-Петербург	5,4	8,0	4,6	23	Челябинская область	3,5	2,6	0,9
7	Самарская область	3,2	7,4	7,7	24	Свердловская область	4,3	2,3	3,3
8	Новосибирская область	2,8	6,8	5,4	25	Нижегородская область	3,2	2,2	2,2
9	Рязанская область	1,1	6,4	10,0	26	Тульская область	1,4	2,1	2,9
10	Иркутская область	2,4	6,3	3,3	27	ХМАО – Югра	1,7	1,8	1,2
11	Республика Башкортостан	4,1	5,0	5,3	28	Воронежская область	2,3	1,3	1,3
12	Ростовская область	4,2	5,0	5,0	29	Ставропольский край	2,8	1,1	1,8
13	Алтайский край	2,3	4,3	3,0	30	Республика Саха (Якутия)	1	1,0	0,0
14	Московская область	7,7	3,8	4,7	31	Пермский край	2,5	1,0	0,4
15	Приморский край	1,9	3,7	1,6		Россия (85 субъектов РФ)	145,5	5,2	4,5
16	Красноярский край*	2,9	3,4	4,1					
17	Белгородская область	1,5	3,3	1,3					

\* – Без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

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

Таблица 5

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2022 гг.

Deceased organ donors (effective donors) in 2006–2022

№ пп	Регион	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
		Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41	195	+12	218	+23	277	+59	263	-14	298	+35	332	+34	
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5	75	+36	68	-7	41	-27	21	-20	36	+15	30	-6	
3	Белгородская область		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	+3	4	-1	4	0	4	0	4	0	2	-2	2	0	5	+3	
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3	4	1	8	+7	8	0	4	-4	3	-1	3	0	
5	Тульская область																																		
6	Рязанская область																																		
7	Ивановская область																																		
8	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	20	+1	23	+3	13	-10	13	0	17	+4	
9	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0	9	+1	9	0	10	+1	10	0	10	0	8	-2	
10	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	21	+2	18	-3	21	+3	21	0	
11	Ставропольский край																																		
12	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8	29	-2	31	+2	34	+3	53	+19	25	-28	25	0	43	+18	
13	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2	12	+5	11	+6	15	+4	7	-8	11	+4	12	+1	17	+5	
14	Архангельская область																																		

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
15	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+5	17	+3	23	+6	15	-8	15	0	19	+4		
16	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	40	+10	27	-13	28	+1	41	+13		
17	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9	16	0	8	-8	15	+7		
18	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	2	-1	2	0	0	-2	0	0		
19	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	8	0	9	+1	7	-2	10	+3		
20	Красноярский край															3	+3	6	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.	13	-3	10	-3	12	+2	10	-2	
21	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	24	0	6	-18	14	+8	10	-4		
22	Челябинская область								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	-4	4	0	3	-1	3	0	9	+6		
23	Тюменская область																						4	+4	13	+9	13	0	5	-8	8	+3	16	+8		
24	ХМАО – Югра																						3	+3	4	+1	5	+1	3	-2	2	-1	3	+1		
25	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	25	+2	24	-1	24	0	23	-1		
26	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	0	8	+1	10	+2	0	-10	6	+6	7	+1
27	Нижегородская область							7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1	12	+2	12	0	5	-7	7	+2	7	0	
28	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11	21	+6	35	+14	52	+17		
29	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	-2	24	+4	18	-6	21	+3	20	-1		
30	Оренбургская область																		3	+3	8	+5	9	+1	8	-1	11	+3	1	-10	4	+3	5	+1		
31	Республика Саха (Якутия)																				2	+2	4	+2	4	0	3	-1	0	-3	0	0	1	+1		
32	Приморский край																															3	+3	7	+4	
33	Пермский край																																		1	+1
34	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	1	-4	1	0	3	+2	2	-1		
35	ФМБА, Красноярск																									24	прим.	16	-8	8	-8	10	+2	13	+3	
	<b>ИТОГО в РФ</b>	<b>225</b>	<b>300</b>	<b>+75</b>	<b>364</b>	<b>+64</b>	<b>381</b>	<b>+17</b>	<b>487</b>	<b>+106</b>	<b>470</b>	<b>-17</b>	<b>412</b>	<b>-58</b>	<b>420</b>	<b>+8</b>	<b>465</b>	<b>+45</b>	<b>434</b>	<b>-31</b>	<b>499</b>	<b>+53</b>	<b>565</b>	<b>+78</b>	<b>639</b>	<b>+74</b>	<b>732</b>	<b>+93</b>	<b>564</b>	<b>-168</b>	<b>652</b>	<b>+88</b>	<b>763</b>	<b>+111</b>		

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

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

В 2022 году число изъятий органов (почка, часть печени) у живых родственников доноров составило 386, или 33,6% от общего числа изъятий 1149.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2022 году всего было выполнено 1562 трансплантации почки (рис. 6).

По сравнению с 2021 г. число трансплантаций почки увеличилось на 12,9% (+178).

Новая программа трансплантации почки открыта в Хабаровском крае (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск).

Число трансплантаций почки от посмертного донора в 2022 г. составило 1334. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 228 (рис. 6).

В табл. 6 и на рис. 7 представлены центры трансплантации почки, выполнившие наибольшее число пересадок почки по итогам 2022 года.

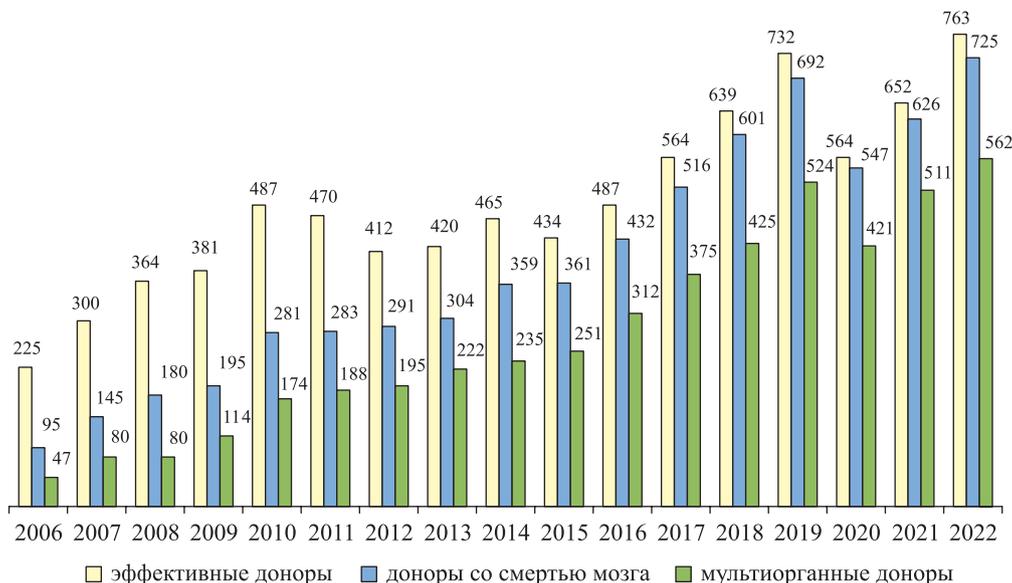


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2022 гг.

Fig. 5. Structure of effective organ donors in the Russian Federation in 2006–2022

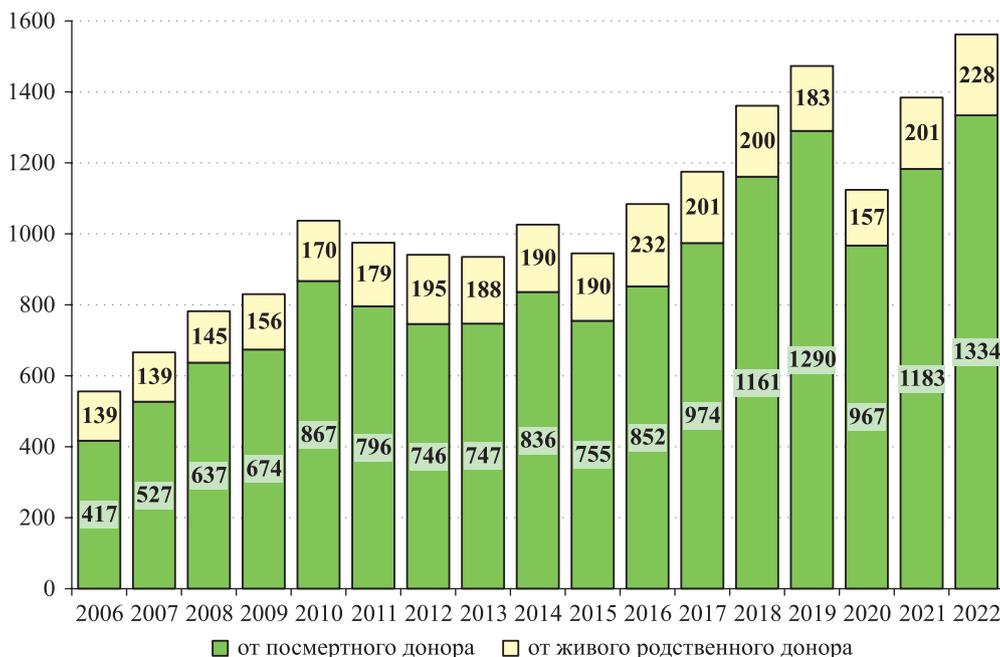


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2022 гг.

Fig. 6. Kidney transplantation in the Russian Federation in 2006–2022

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

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

Таблица 6

**Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки**  
**Leaders by number of kidney transplants performed**

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	266
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	251
3	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	108
4	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	83
5	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	75
6	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва	50
7	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	41
8	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	39
9	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	39
10	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	36
	<b>ИТОГО</b>	<b>988</b>
	63,4% от общего числа пересадок почки в РФ (1558)	

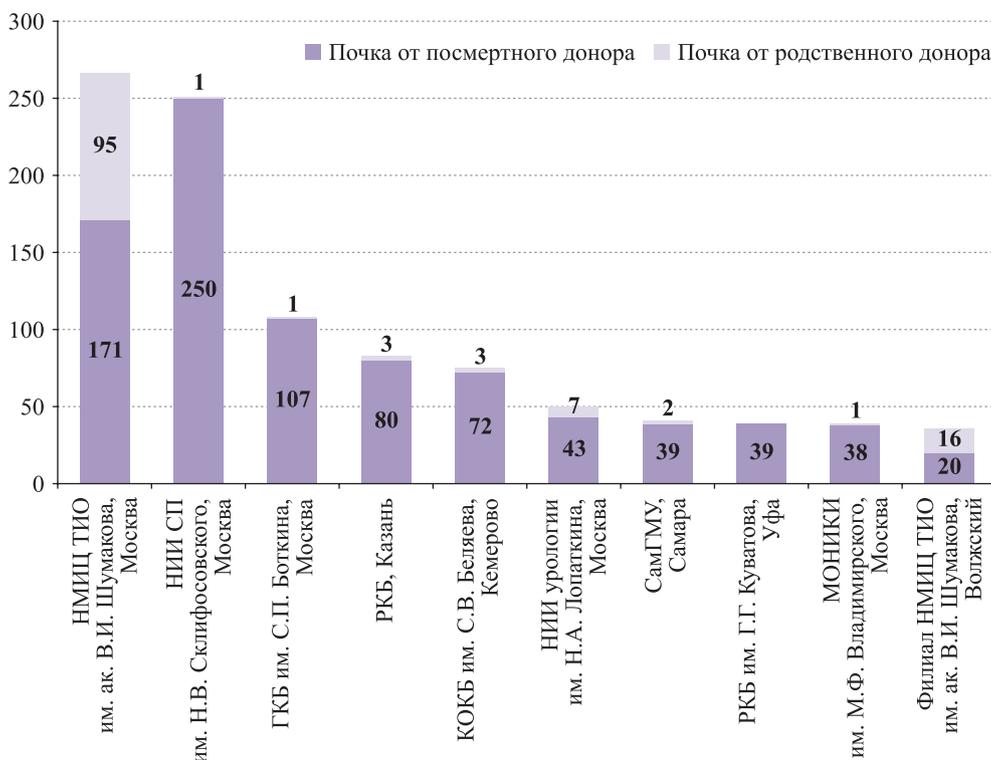


Рис. 7. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

Fig. 7. Leaders by number of kidney transplants performed

почки детям в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) и Российской детской клинической больнице (Москва). Ведущая роль программы трансплантации почки от живого родственного донора с учетом педиатрического контингента принадлежит НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, включая его филиал, – 111 пересадок (49,5% от общего числа пересадок родственной почки в РФ).

В 2022 г. 6 центров трансплантации почки выполнили более 50 операций за год – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (302), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (251), ГКБ им. С.П. Боткина (108), Республиканская клиническая больница, Казань (83), Кемеровская ОКБ им. С.В. Беляева (75), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (50). От 30 до 49 операций за год сделали 10 центров, еще 12 центров выполнили от 15 до 29.

В 2022 году 35 центров (76,1%) выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 228 трансплантаций. Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2022 г. составила 14,6% от общего числа трансплантаций почки (в 2021 г. – 14,5%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним до 17 лет включительно) в 2022 г. выполнялись в 8 центрах, всего было проведено 118 пересадок, в том числе в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (56), в Российской детской клинической больнице (32), в НМИЦ здоровья детей (18), рис. 8.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В 2022 г. было выполнено 308 трансплантаций сердца, из них 10 пересадок детям, и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие» (в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Трансплантации сердца выполнялись в 16 центрах. Новые программы трансплантации сердца открыты в 2 субъектах РФ:

- в Волгоградской области (Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Волжский);
- в Иркутской области (Иркутская областная клиническая больница, Иркутск).

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 69,7% (216, включая 2 сердечно-легочных комплекса) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Программа трансплантации сердца в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова более 10 трансплантаций сердца в РФ выполняется в НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (28), и в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово (11). Еще 5 центров трансплантации выполнили от 5 до 9 трансплантаций сердца: ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар), РОКБ (Ростов-на-Дону), НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск), МКДЦ (Казань), РКБ (Уфа). Остальные 8 (50,0%) выполнили менее 5 трансплантаций сердца за год.

Трансплантации легких в 2022 г. выполнялись в 2 центрах трансплантации, всего было выполнено 14 пересадок легких и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие»: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 10 пересадок легких и 2 комплекса, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 4 пересадки легких.

В табл. 7 и на рис. 9 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2022 года.

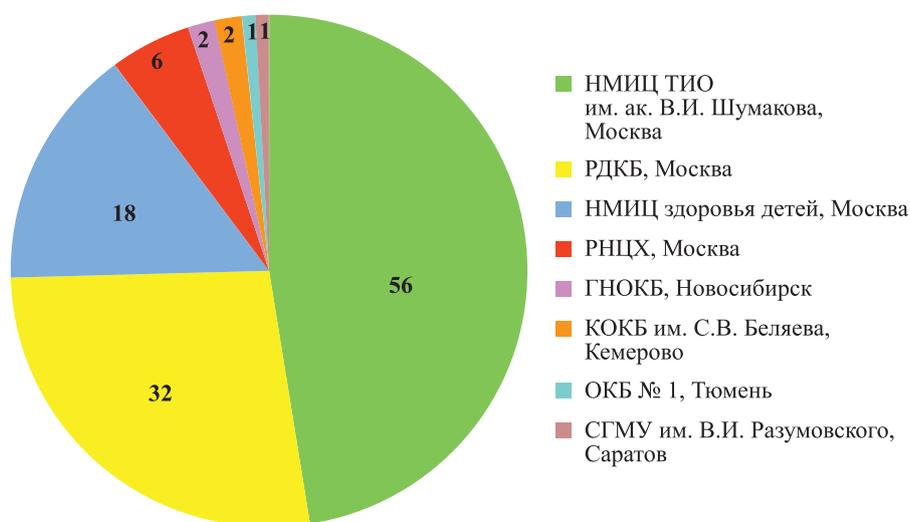


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2022 году

Fig. 8. Pediatric kidney transplantation in the Russian Federation in 2022

В 2022 г. всего было выполнено 659 трансплантаций печени, из них 129 пересадок детям. Трансплантации печени выполнялись в 31 центре.

В 2022 г. было открыто 2 новые программы трансплантации печени – в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

Таблица 7

### Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

#### Medical institutions that performed $\geq 5$ heart transplants

Ранг	Центры, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	216*
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	28
3	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово	11
4	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	9
5	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	8
6	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань	8
7	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	5
8	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа	5
	<b>ИТОГО</b>	<b>290</b>
	93,5% от общего числа пересадок сердца в РФ (310)	

\* – включая 2 комплекса «сердце–легкие».

\* – including 2 «heart–lung» complexes.

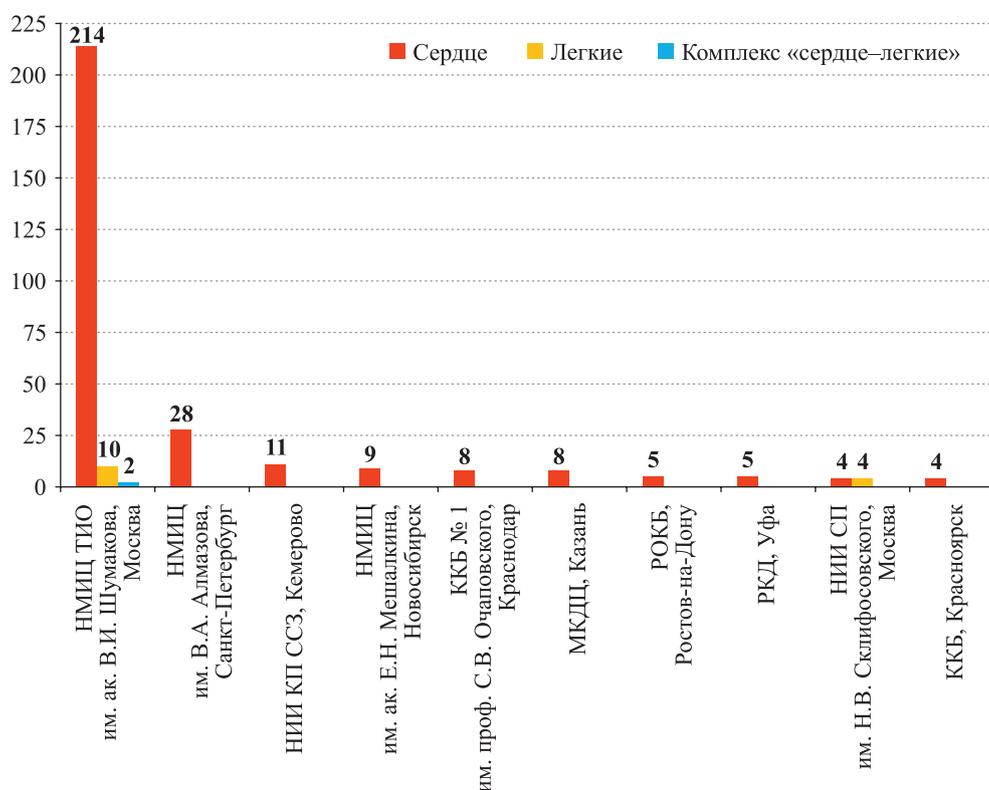


Рис. 9. Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

Fig. 9. Medical institutions that performed  $\geq 5$  heart transplants

Самара; в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток.

В 2022 году 2 центра трансплантации выполнили более 100 пересадок печени – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (166) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (107). Еще 6 центров трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: РКБ, Казань (55), ГНОКБ, Новосибирск (43), ГKB

им. С.П. Боткина (41), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (35), МКНПЦ им. А.С. Логинова (24), МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (23).

В табл. 8 и на рис. 10 представлены центры трансплантации печени, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2022 года.

Рейтинг демонстрирует лидерство и устойчивость трансплантационных программ ведущих центров

Таблица 8

**Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени**  
**Leaders in terms of number of liver transplants performed**

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	159
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	107
3	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	55
4	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	43
5	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	41
6	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	35
7	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва	24
8	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	23
	<b>ИТОГО</b>	<b>487</b>
	73,9% от общего числа пересадок печени в РФ (659)	

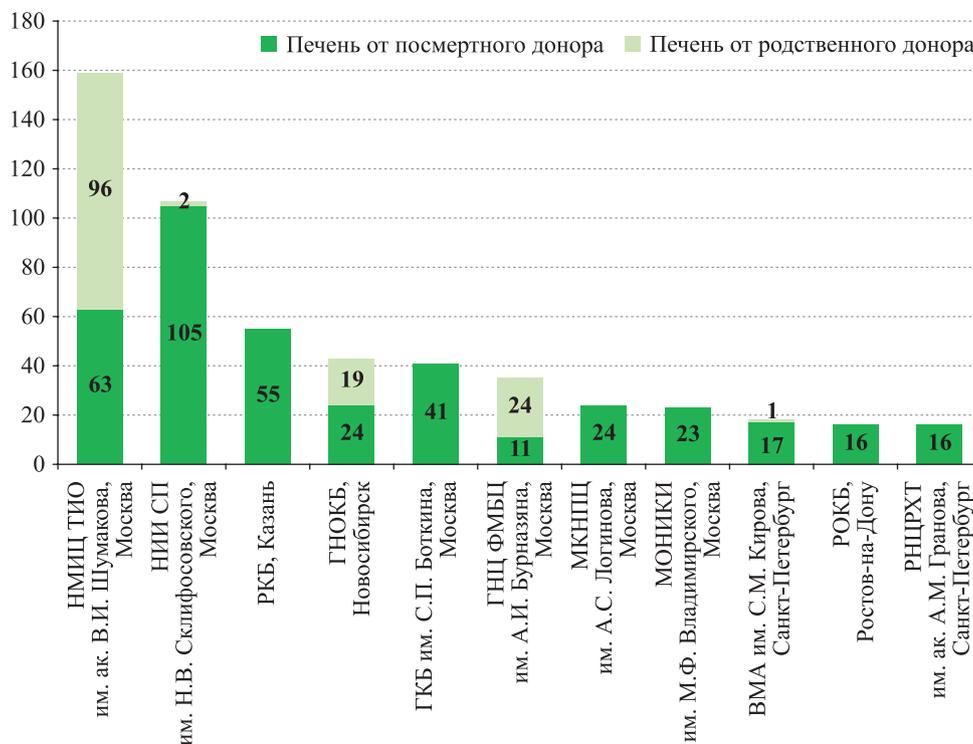


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Fig. 10. Leaders in terms of number of liver transplants performed

трансплантации в столице, что является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства и использования технологии пересадки части печени от живого родственного донора. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Республики Татарстан и Новосибирской области, ведущую роль педиатрической программы трансплантации печени от живого родственного донора в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 8 центрах, доля трансплантаций от живых родственников доноров составила 24,0% (158).

В 2022 г. было выполнено 129 пересадок печени детям (в основном раннего возраста). Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (111), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (13) и в ГНОКБ, Новосибирск (5).

Трансплантации поджелудочной железы в 2022 г. осуществлялись в 4 центрах трансплантации: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (5), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (3), РОКБ, Ростов-на-Дону (1), ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород (1). Всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2021 г. – 10), все в комплексе с почкой – 10.

Таким образом, число экстраренальных трансплантаций в 2022 г. составило 993, или 38,9% от общего числа трансплантаций 2555 (в 2021 г. 934, или 40,3%). Доля Москвы и Московской области в трансплантации экстраренальных органов составляет 64,8% (644).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 887 (в 9,4 раза), рис. 11, 12.

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2022 гг.

## ПАЦИЕНТЫ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

На декабрь 2022 г. в РФ было 21 969 пациентов с трансплантированными органами, без учета новых территорий (151,0 на 1 млн населения), табл. 10.

За 9 лет наблюдений число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось в 2,6 раза (на 13 416 пациентов). Число пациентов с трансплантированной почкой оценивается в 13 721 чел. (94,3 на 1 млн); после пересадки печени – 4294 (29,5 на 1 млн); после пересадки сердца – 1916 (13,2 на 1 млн).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2022 году основные задачи и тенденции в развитии донорства и трансплантации органов в субъектах РФ оставались прежними и не теряли своей актуальности:

- расширение географии и числа центров трансплантации;
- эффективное выявление нуждающихся пациентов и включение их в лист ожидания трансплантации органов;
- увеличение числа посмертных доноров органов в соответствии с имеющимся донорским ресурсом, увеличение доли доноров с диагнозом «смерть мозга» и доли мультиорганых доноров;

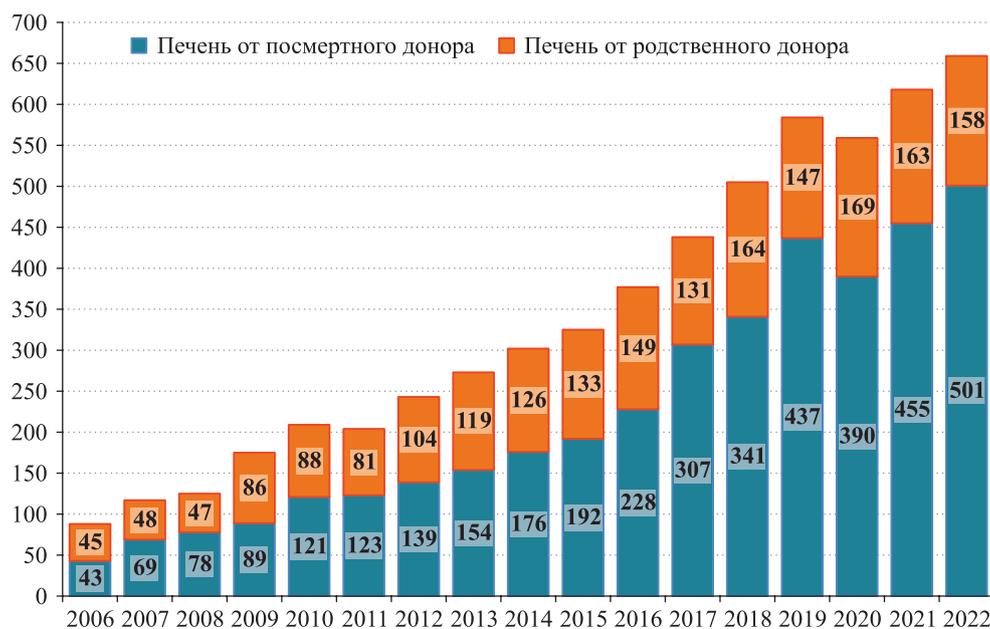


Рис. 11. Трансплантация печени в 2006–2022 гг.

Fig. 11. Liver transplantation in the Russian Federation in 2006–2022

- увеличение числа трансплантаций органов в соответствии с реальной потребностью населения;
- приоритетное обеспечение трансплантационной помощью детского населения;
- 100% охват медицинским наблюдением, включая лекарственное обеспечение, пациентов с трансплантированными органами.

В 2022 году было открыто 5 новых программ донорства и трансплантации органов:

- в Хабаровском крае выполнено 2 трансплантации почки от прижизненного родственного донора (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск);
- в Волгоградской области выполнено 2 трансплантации сердца (Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Волжский);
- в Иркутской области выполнена трансплантация сердца (Иркутская областная клиническая больница, Иркутск);
- в Самарской области выполнено 2 трансплантации печени от посмертного донора (в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара);
- в Приморском крае выполнено 3 трансплантации печени от посмертного донора (в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток).

Москва остается безусловным лидером развития донорства и трансплантации органов в РФ, демонстрируя высокий для общемировой практики уровень

донорской и трансплантационной активности. При этом в стране четко обозначились и другие центры опережающего развития трансплантационной помощи в субъектах РФ – это КОКБ им. С.В. Беляева (Кемерово), РКБ (Казань), ОКБ № 1 (Тюмень), ИОКБ (Иркутск), РОКБ (Ростов-на-Дону), Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Волжский).

Число пациентов в листах ожидания в центрах трансплантации держится примерно на одном уровне, прирастая при открытии новых центров и программ трансплантации органов в субъектах РФ, а также при увеличении трансплантационной активности центров. Перспективными инструментами для эффективного выявления нуждающихся пациентов и включения их в лист ожидания НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова рассматривает:

- работу с федеральными и региональными регистрами пациентов;
- взаимодействие с диализными центрами через тарифное соглашение по ОМС и соответственно целевой показатель «число пациентов на диализе, состоящих в листе ожидания»;
- расширение показаний и увеличение числа телемедицинских консультаций с НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова для уточнения показаний к трансплантации органов и постановке в лист ожидания;
- активность и ответственность главного внештатного специалиста-нефролога органа исполнительной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья за работу по данному направлению.

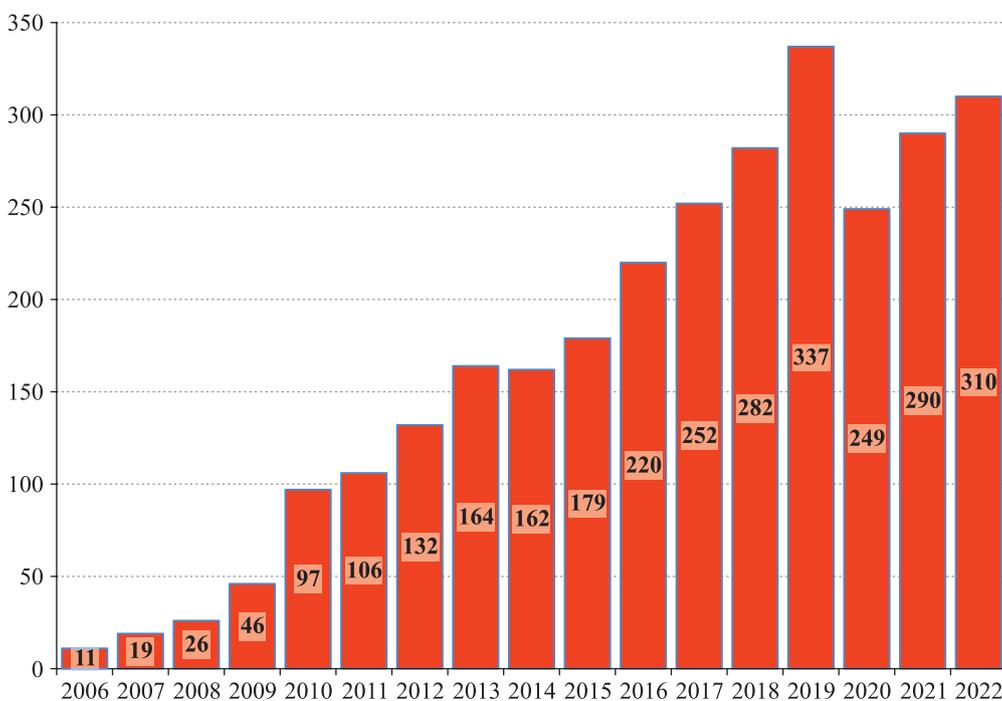


Рис. 12. Трансплантация сердца в 2006–2022 гг.

Fig. 12. Heart transplantation in the Russian Federation in 2006–2022

Таблица 9

**Трансплантация органов в России в период 2006–2022 гг.  
Organ transplantation in the Russian Federation in 2006–2022**

№ п/п	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
		Абс. число	Изменение за год																																
1	Почка всего, в том числе	556	+110	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139	1175	+91	1361	+186	1473	+112	1124	-349	1382	+258	1562	+180
	от посмерт- ного донора	417	+110	527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122	1161	+187	1290	+129	967	-323	1183	+216	1334	+151
2	от родственного донора	139	0	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31	200	-1	183	-17	157	-26	201	+44	228	+27
3	Печень всего, в том числе	88	+29	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60	505	+67	584	+79	559	-25	618	+59	659	+41
	от посмерт- ного донора	43	+26	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78	341	+34	437	+96	390	-47	455	+65	501	+46
4	от родственного донора	45	+3	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18	164	+33	147	-17	169	+22	163	-6	158	-5
5	Сердце	11	+8	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32	282	+30	335	+53	249	-86	290	+41	308	+18
6	Поджелудоч- ная железа	6	+5	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0	17	+11	10	-7	16	+6	10	-6	10	0
7	Легкие	1	-1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	+9	25	0	23	-2	9	-14	13	+4	14	+1
8	Комплекс «сердце- легкие»											2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	3	+3	2	-1	2	0	2	0	1	-1
9	Тонкая кишка															1	+1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	+1	1	0	0	-1
10	Всего	662	+151	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192	2193	+297	2427	+234	1960	-467	2318	+358	2555	+237

Таблица 10

**Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2022 гг.  
Number of organ transplant recipients in the Russian Federation in 2013–2022**

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.																							
	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.*		2022 г.*					
	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)				
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	12,8	7502	8,8	8164	11,0	9063	6,6	9658	10,851	12,4	11880	9,5	12563	5,7	13059	–	13721	–	–	–			
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	25,0	520	22,9	639	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4	1524	12,5	1725	–	1916	–	–	–			
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	50,0	3	33,3	4	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	–7,1	24	–7,7	–	–	–	–	–	–			
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	22,3	1406	17,3	1649	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2	3489	15,1	3902	–	4294	–	–	–			
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	39,8	467	40,0	654	808	23,5	909	12,5	1135	24,9	1344	18,4	1497	11,4	–	–	–	–	–	–			
<b>ИТОГО</b>	<b>8553</b>	<b>15,7</b>	<b>9898</b>	<b>12,2</b>	<b>11110</b>	<b>12627</b>	<b>13,7</b>	<b>13679</b>	<b>8,3</b>	<b>15810</b>	<b>15,6</b>	<b>17637</b>	<b>11,6</b>	<b>19097</b>	<b>8,3</b>	<b>20724</b>	<b>8,5</b>	<b>21969</b>						

\* – Число пациентов с трансплантированными органами оценочное, так как рассчитано от значения предыдущего года на основании данных о числе трансплантаций органов в 2021, 2022 гг. и данных о средней выживаемости пациентов.

\* – The number of patients with transplanted organs is estimated since it is calculated from the previous year based on the data on the number of organ transplants in 2021, 2022 and the data on the average survival of patients.

Уровень донорской активности в Москве (26,3 на 1 млн), Кемеровской области (15,8 на 1 млн), в Республике Татарстан (13,3 на 1 млн) свидетельствует о высоком потенциале для увеличения числа посмертных доноров в других субъектах РФ при надлежащей организации этой деятельности, включая контроль со стороны органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья.

Среднее значение для показателя «доля эффективных доноров органов с диагнозом «смерть мозга» в РФ стабильно выше 90,0%, для показателя «доля мультиорганных доноров органов» – выше 70,0%, что свидетельствует об эффективности использования донорского ресурса в большинстве субъектов РФ, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов. Недостижение указанных значений в субъектах РФ (Рязанская, Тюменская, Кемеровская, Самарская области) должно рассматриваться руководителями и специалистами здравоохранения как неудовлетворительный результат работы и как основание для разработки и реализации плана соответствующих мероприятий по повышению эффективности донорской программы в регионе.

В РФ продолжается планомерное увеличение числа трансплантаций органов, при этом имеющиеся мощности медицинских организаций, в которых выполняются операции у доноров и реципиентов, позволяют и дальше наращивать объемы трансплантационной помощи при условии адекватного финансирования, работы с листом ожидания и донорского обеспечения (в 21 центре выполняется менее 15 пересадок органов в год).

За последние годы в РФ созданы необходимые условия для приоритетного обеспечения трансплантационной помощью детского населения. Все выявленные дети, нуждающиеся в пересадке органов, получают ее в кратчайшие сроки, как правило, в федеральных центрах (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Российская детская клиническая больница, НМИЦ здоровья детей, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского) и ряде региональных медицинских организаций. Дальнейшее увеличение числа педиатрических трансплантаций зависит от эффективности выявления и маршрутизации таких пациентов из субъектов РФ. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова постоянно взаимодействует с детскими больницами третьего уровня и с главными внештатными специалистами-педиатрами органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья для решения данного вопроса.

В РФ все пациенты с трансплантированными органами пожизненно обеспечиваются иммуносупрессивными препаратами за счет средств федерального бюджета по программе «14 высокозатратных нозологий»; для реализации данной программы действует федеральный регистр. Обязанностью органов здра-

воохранения субъектов РФ в сфере охраны здоровья и центров трансплантации является обеспечить условия для регулярного контроля у трансплантированных пациентов концентрации иммуносупрессантов в крови и их консультирования специалистом, прошедшим дополнительное обучение для ведения такой категории пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

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

- ного регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2015: 44–75.
7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 38–71. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VII. 2015 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2016: 38–71.
  8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2017: 33–66. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2016 (IX report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VIII. 2016 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2017: 33–66.
  9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2018: 26–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 (X report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. IX. 2017 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2018: 26–63.
  10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2019: 46–85. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2018 (XI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. X. 2018 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2019: 46–85.
  11. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году (XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2020: 52–93. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2019 (XII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XI. 2019 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2020: 52–93.
  12. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году (XIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XII. 2020 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2021: 22–63. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2020 (XIII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XII. 2020 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2021: 22–63.
  13. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году (XIV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том XIII. 2021 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2022: 38–72. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2021 (XIV report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. XIII. 2021 / Ed. by S.V. Gautier. M.–Tver: Triada, 2022: 38–72.

*Статья поступила в редакцию 21.07.2023 г.*

*The article was submitted to the journal on 21.07.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-31-37

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИОТЕХНОЛОГИЙ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА

М.Т. Беков<sup>1</sup>, И.В. Пашков<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Р.А. Латыпов<sup>1</sup>, Д.О. Олешкевич<sup>1</sup>,  
К.С. Смирнов<sup>1</sup>, Е.Ф. Шигаев<sup>1</sup>, Я.С. Якунин<sup>1</sup>, С.В. Готье<sup>1, 2</sup>

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

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

Бронхиальные осложнения наряду с развитием и прогрессированием хронической дисфункции на фоне хронического отторжения являются факторами, снижающими качество и продолжительность жизни реципиентов легких и сердечно-легочного комплекса, а также увеличивающими частоту госпитализаций. В основе применения криотехнологий лежит контактное воздействие чрезвычайно низких температур на органы и ткани с помощью криозонда. В данной статье демонстрируется опыт применения криотехнологий в диагностике и лечении осложнений у реципиентов легких и сердечно-легочного комплекса.

*Ключевые слова:* трансплантация легких, трансплантация сердечно-легочного комплекса, бронхиальные осложнения, криотехнологии, криоабляция, криобиопсия, криоадгезия, экстракция инородных тел из дыхательных путей.

## CRYOTECHNOLOGY IN LUNG AND HEART-LUNG TRANSPLANTATION

M.T. Bekov<sup>1</sup>, I.V. Pashkov<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, R.A. Latypov<sup>1</sup>, D.O. Oleshkevich<sup>1</sup>,  
K.S. Smirnov<sup>1</sup>, E.F. Shigaev<sup>1</sup>, Ya.S. Yakunin<sup>1</sup>, S.V. Gautier<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Bronchial complications, along with development and progression of chronic dysfunction on the background of chronic rejection, are factors that reduce the quality and life of lung and heart-lung recipients. They also increase the frequency of hospitalizations. Application of cryotechnology is based on the contact effect of extremely low temperatures on organs and tissues using a cryoprobe. This article demonstrates the experience of using cryotechnology in the diagnosis and treatment of complications in lung and heart-lung recipients.

*Keywords:* lung transplantation, heart-lung transplantation, bronchial complications, cryotechnology, cryoablation, cryobiopsy, cryoadhesion, extraction of airway foreign bodies.

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2019 год, хронические заболевания легких, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимают третье место среди основных причин смертности населения [1].

Важно отметить, что данная статистика не учитывает смертность, связанную с пандемией COVID-19, последствия которой оказали значительное негативное влияние на показатели смертности населения за счет осложненного течения заболевания. Единственным радикальным методом лечения пациентов с тяжелой

Для корреспонденции: Беков Максат Турдумаматович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (926) 399-49-75. E-mail: doctorbekov@gmail.com

Corresponding author: Maksat Bekov. Address: 1, Schukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (926) 399-49-75. E-mail: doctorbekov@gmail.com

хронической дыхательной недостаточностью на настоящий момент является трансплантация легких [2]. С момента первой трансплантации легких, выполненной J. Hardy et al., прошло 60 лет, за этот период данный метод лечения прошел колоссальный путь развития от единичных трансплантаций с высокой частотой неблагоприятных исходов до практически рутинного метода лечения [3].

Несмотря на совершенствование протоколов иммуносупрессивной терапии, хирургической техники, методов консервации донорских органов, а также подходов к ранней реабилитации реципиентов, средняя продолжительность жизни реципиентов легких сохраняется на сравнительно низком уровне относительно реципиентов других солидных органов, на что имеется ряд объективных причин. J.W.A. Nayanga et al. на основании оценки результатов 16 156 трансплантаций легких установили, что выживаемость была ниже у реципиентов с разного рода бронхиальными осложнениями (54,6% против 84,4% спустя один год, и 33,2% против 54,2% через пять лет) [4]. По сообщениям ряда авторов, частота возникновения бронхиальных осложнений составляет от 2 до 18% [5, 6], а большинство случаев приходится на первый год после трансплантации. Среди них наибольшее количество представлено бронхиальными стенозами, частота которых варьирует от 1,4 до 32%, что, несомненно, демонстрирует высокую заинтересованность в методах, направленных на их своевременную диагностику и лечение.

В то же время основным фактором, ограничивающим продолжительность жизни реципиентов легких, является развитие и прогрессирование хронической дисфункции на фоне хронического отторжения [7]. Дифференциальная диагностика некоторых осложнений иногда бывает затруднена в связи со схожестью симптомов и отсутствием патогномичных признаков.

Развитие бронхиальных стенозов приводит к нарушению проходимости дыхательных путей и снижению дыхательных объемов, что по совокупности клинических проявлений также может быть трактовано как дисфункция трансплантированных легких. В данном случае одним из основных методов дифференциальной диагностики является эндоскопическое исследование.

В данной статье приведены основные методики эндоскопической диагностики и лечения бронхиальных осложнений у реципиентов донорских легких с использованием криотехнологий.

## ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОТЕХНОЛОГИЙ

Криохирургическая методика, используемая в эндоскопической практике, основана на локальном воздействии низких температур на органы и ткани в

области контакта с рабочей поверхностью криозонда. Данная методика позволяет осуществлять криобиопсию, криоабляцию, криореанализацию, а также экстракцию инородных тел [8].

В работе криозонда лежит физический принцип Джоуля–Томсона, заключающийся в изменении температуры сжиженного газа в результате перепада давления от высокого к атмосферному [9]. В качестве сжиженного газа используют оксид азота ( $N_2O$ ), диоксид углерода ( $CO_2$ ), а также жидкий азот ( $N_2$ ). Переход азота из жидкого в газообразное состояние при поступлении из сопла криозонда сопровождается снижением температуры рабочей части инструмента до  $-89^\circ C$ . Диоксид углерода долгое время считался не пригодным для использования в эндоскопии, поскольку при его расширении образовывались кристаллы льда, повреждающие эндоскоп. Однако современные криозонды не образуют подобных кристаллов, и  $CO_2$  является хорошим аналогом  $N_2O$ , учитывая более низкую стоимость. Жидкий азот при расширении создает на дистальном конце температуру, равную  $-196^\circ C$  [8]. В связи с этим данный газ не нашел широкого применения ввиду большей проникающей глубины и высокого риска возникновения перфорации.

## КРИОБИПСИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОТТОРЖЕНИЯ

«Золотым стандартом» в диагностике отторжения у реципиентов легких является выполнение трансбронхиальной биопсии (ТББ). Одним из современных методов является выполнение трансбронхиальной криобиопсии легких (ТБКЛ). В результате действия низких температур происходит фиксация тканей к дистальному краю криозонда.

В отличие от традиционной щипцовой биопсии качество получаемого диагностического материала при выполнении ТБКЛ значительно выше, что объясняется отсутствием эффекта раздавливания Branchами биопсийных щипцов [10], рис. 1.

К основным осложнениям, возникающим после криобиопсии, относят кровотечение [11, 12], а также развитие пневмоторакса [13, 14].

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» за период с сентября 2019-го по апрель 2022 года было выполнено 13 криобиопсий у 9 реципиентов донорских легких.

Биопсия выполнялась в условиях операционной под общим обезболиванием с применением высокочастотной вентиляции легких и использованием ригидного бронхоскопа. Видеобронхоскоп последовательно вводился через тубус ригидного бронхоскопа в субсегментарные бронхи. По инструментальному каналу эндоскопа вводился криозонд. Далее по криозонду в течение 3 секунд осуществлялась подача сжиженного газа, что приводило к заморозке контак-

тирующих с ним близлежащих тканей. Эндоскоп с криозондом и биоптатом извлекался из бронхиального дерева. Финальным этапом являлось выполнение контрольной бронхоскопии с целью оценки степени кровотечения и в случае необходимости достижения гемостаза. После процедуры выполнялась контрольная рентгенография органов грудной клетки с целью исключения пневмоторакса. Биопсийный материал фиксировался в нейтральном формалине и отправлялся на плановое патогистологическое исследование.

Количество биоптатов в среднем составляло 4–5 фрагментов. Средний размер биоптата составлял 12,4 мм<sup>2</sup>, что значительно больше средних размеров материала при щипцовой биопсии (4,2 мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Качество гистологических препаратов биоптатов легких значительно превосходило таковой, полученный методом традиционной щипцовой биопсии.

У 7 реципиентов после выполнения ТБКЛ возникли осложнения в виде: пневмоторакса – 3 случая, из которых 2 потребовали дренирования плевральной полости, 1 разрешился консервативно (рис. 2); легоч-

ного кровотечения, остановленного консервативно, – 4 случая (26%). Других осложнений зафиксировано не было.

## КРИОАБЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ

Бронхиальным стенозом (БС) после трансплантации легких называют стойкое, не зависящее от акта дыхания, сужение просвета за счет рубцовой или грануляционной ткани. Наиболее частыми сроками возникновения стенозов являются первые 2–9 месяцев после трансплантации [15–19]. Среди бронхиальных стенозов, возникающих после трансплантации, отдельно выделяют рецидивирующие стенозы промежуточного бронха, называемые синдромом исчезающего промежуточного бронха (СИПБ) (рис. 3). Частота возникновения данного осложнения составляет до 2% [19]. Средняя продолжительность жизни после установления данного диагноза составляет до 25 месяцев [20].

Как уже говорилось выше, бронхиальные стенозы можно разделить по механизмам возникновения

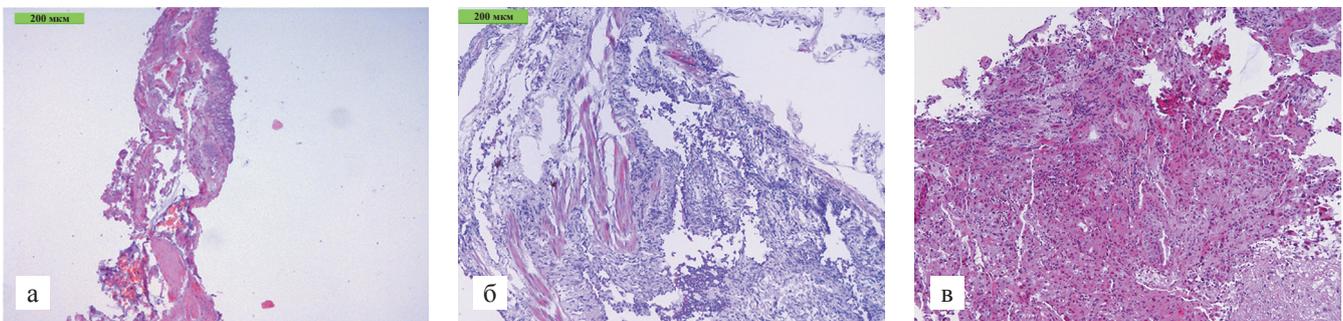


Рис. 1. Размеры криобиоптатов: а – стандартная ТББ; б, в – ТБКЛ

Fig. 1. Dimensions of cryobiopsy specimens: а – standard transbronchial biopsy; б, в – transbronchial lung cryobiopsy

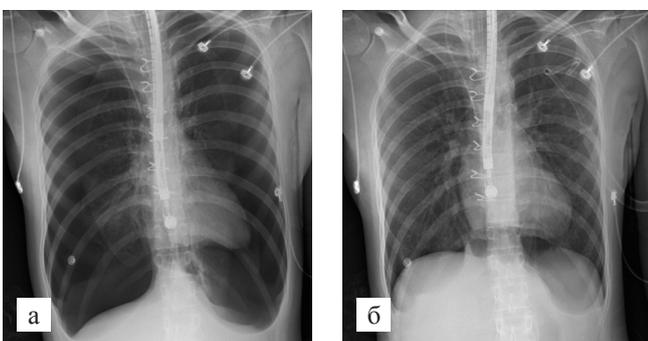


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки: а – двусторонний пневмоторакс у реципиента комплекса «сердце–легкие» после выполнения ТБК; б – состояние после дренирования грудной полости

Fig. 2. Chest radiograph: а – bilateral spontaneous pneumothorax in a heart-lung recipient after transbronchial lung cryobiopsy; б – condition after drainage of the thoracic cavity

на следующие группы: стенозы, вызванные ростом рубцовой ткани [21]; стенозы, вызванные ростом грануляционной ткани.

Криоабляция, также именуемая как криотерапия, включает в себя циклы быстрого замораживания (от  $-20$  до  $-100$  °С) и медленного оттаивания тканей, что приводит к образованию внутриклеточных кристаллов льда и гибели клеток [22–24]. Основными механизмами внутриклеточного воздействия являются повреждение митохондрий и других органелл, клеточная дегидратация, повышение концентрации внутриклеточных электролитов, денатурация мембранных липопротеинов. Сосудистые изменения включают начальную вазоконстрикцию артериол и венул, повреждение эндотелия сосудов, снижение внутрикапиллярного гидростатического давления, снижение кровотока. Стоит отметить, что возникно-

вление тромбоза микроциркуляторного русла тканей, подвергшихся воздействию низких температур, является причиной минимального кровотечения, связанного с этим методом.

Принято разделять ткани на более чувствительные к девитализации, вызванной замораживанием, такие как кожа, слизистая оболочка, грануляционная ткань и опухолевые клетки, и менее чувствительные – жировая, хрящевая, соединительная ткань [25].

Глубина воздействия криотерапии в бронхиальном дереве составляет примерно 3 мм, однако это зависит от экспозиции и используемого газа [26]. Данная особенность вместе с устойчивостью хряща к криотерапии снижает риск перфорации дыхательных путей. Важно отметить, что деструктивные эффекты криотерапии проявляются не сразу, а отсроченно. Для проявления некроза ткани требуется от нескольких дней до недель, во время которых продолжается отторжение ткани, что иногда требует удаления некротического струпа во время выполнения лечебных бронхоскопий.

М.О. Maiwand et al. использовали криоабляцию в качестве терапии грануляционного стеноза у 21 реципиента [27]. Каждому пациенту потребовалось в среднем около 3 сеансов криотерапии. Эндоскопические результаты криотерапии были оценены как отличные или хорошие у 15 пациентов и как удовлет-

ворительные – у 6 пациентов. Восемью реципиентам потребовалось эндобронхиальное стентирование в рамках комплексного лечения, в то время как у 13 реципиентов были эффективны только криотерапия и баллонная дилатация.

К осложнениям криоабляции относят кровотечение, возникающее как во время процедуры, так и спустя несколько дней, некроз слизистой и перфорацию стенки бронха, отек, обтурацию просвета некротическими тканями.

В нашей практике криотерапия проводилась 16 пациентам с рубцово-грануляционным стенозом промежуточного бронха, всего проведено 52 сеанса криотерапии. В 30 случаях с целью обеспечения адекватного просвета и сохранения вентиляции дистальных отделов легкого первоначальным этапом выполнялась баллонная дилатация. Далее с помощью криозонда диаметром 2,4 мм выполнялось три сеанса «заморозки–оттаивания» по 30–45 секунд. Время замораживания тканей контролировалось визуально, до прекращения образования льда на поверхности криозонда. Оттаивание тканей прекращалось до момента отхождения криозонда от слизистой. Затем криозонд перемещался на 5–6 мм от зоны воздействия, и повторялись сеансы криотерапии до полной обработки зоны стеноза (рис. 4).

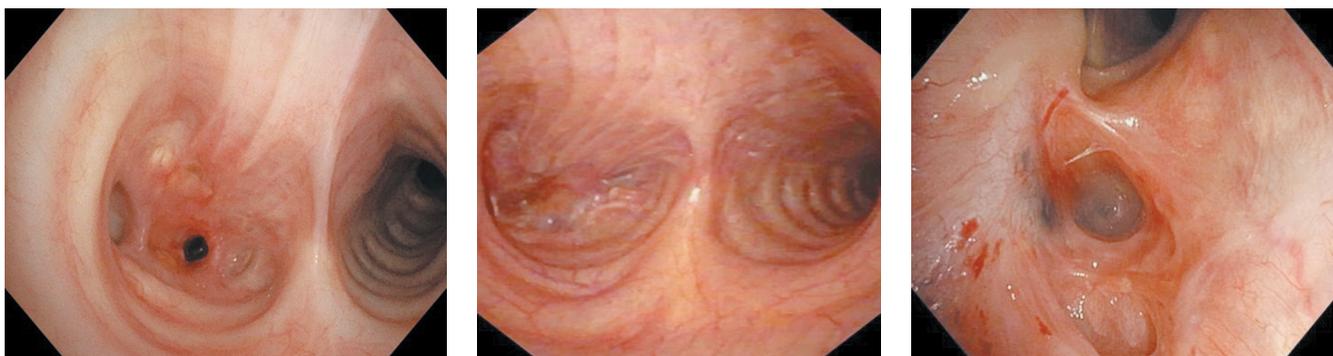


Рис. 3. Варианты стенозов промежуточного бронха

Fig. 3. Variants of intermediate bronchial stenosis

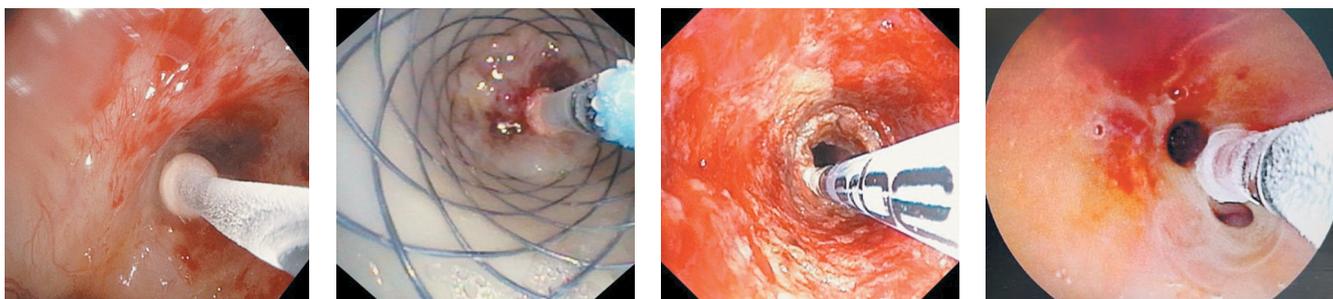


Рис. 4. Криотерапия зондом 1,9 мм и 2,4 мм

Fig. 4. Cryotherapy with a 1.9 mm and 2.4 mm probe

Контрольные эндоскопические исследования проводились на 7, 14, 21-е сутки после криоабляции. У 12 пациентов потребовались повторные сеансы криотерапии. У 7 пациентов было выполнено стентирование с целью сохранения просвета бронхов. Осложнений, связанных с криотерапией, не наблюдалось.

## ЭКСТРАКЦИЯ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ

С помощью криозонда можно извлекать инородные тела, слизистые и кровяные сгустки, находящиеся в просвете бронхиального дерева [28, 29].

Некоторые виды инородных тел, такие как скрепки, металлические протезы, сложнее удалить с помощью криозонда из бронхиального дерева. Однако использование небольшого количества стерильного раствора хлорида натрия способно улучшить эффективность данной процедуры [30].

В нашей практике выполнялась экстракция сгустков крови после состоявшегося легочного кровотечения. У 2 пациентов после трансплантации легких отмечалось развитие легочного кровотечения, по поводу которого была выполнена экстренная бронхоскопия. После эффективного гемостаза сохранялась картина обструкции бронхиального дерева геморрагическими сгустками, выполнялась криоэкстракция с помощью гибкого бронхоскопа и криозонда (рис. 5).

Стоит отметить, что удаленные фрагменты меньше подвергались фрагментации, чем при использовании классических методов экстракции сгустков.

## ВЫВОДЫ

По данным Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), отмечается стойкая тенденция к увеличению общего количества трансплантаций легких [7]. Однако осложнения, возникающие в разные сроки после оперативного вмешательства, способствуют снижению качества и продолжительности жизни у данной группы пациентов.

Своевременная диагностика осложнений способна улучшить отдаленные результаты после трансплантации легких и сердечно-легочного комплекса.

Трансбронхиальная криобиопсия у реципиентов донорских легких является высокоинформативной и сравнительно безопасной процедурой [31, 32]. С помощью ТБКЛ можно получить материал, обладающий большей диагностической ценностью, в сравнении с традиционной щипцовой биопсией. В нашем исследовании частота возникновения осложнений сопоставима с аналогичными данными, описанными в литературе.

Стоит отметить, что не существует единого подхода в лечении бронхиальных стенозов [17, 33]. Криоабляция является одним из компонентов комбинированного лечения у данной группы пациентов [34]. В нашей практике не встречались осложнения, связанные с криотерапией, на основании чего можно говорить об относительной безопасности данной методики. Вместе с этим наличие рецидивов стенозов после криоабляции заставляет применять комбинированные методики восстановления проходимости дыхательных путей.

Экстракция инородных тел, в частности сгустков крови, с помощью криозонда является альтернативным высокоэффективным методом восстановления проходимости дыхательных путей. Данная манипуляция значительно сокращает продолжительность вмешательства в сравнении с механическим захватом и экстракцией.

Таким образом, использование криотехнологий при эндоскопических вмешательствах у реципиентов донорских легких является высокоэффективной методикой, позволяющей решать широкий спектр задач, что имеет положительное влияние на результативность трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

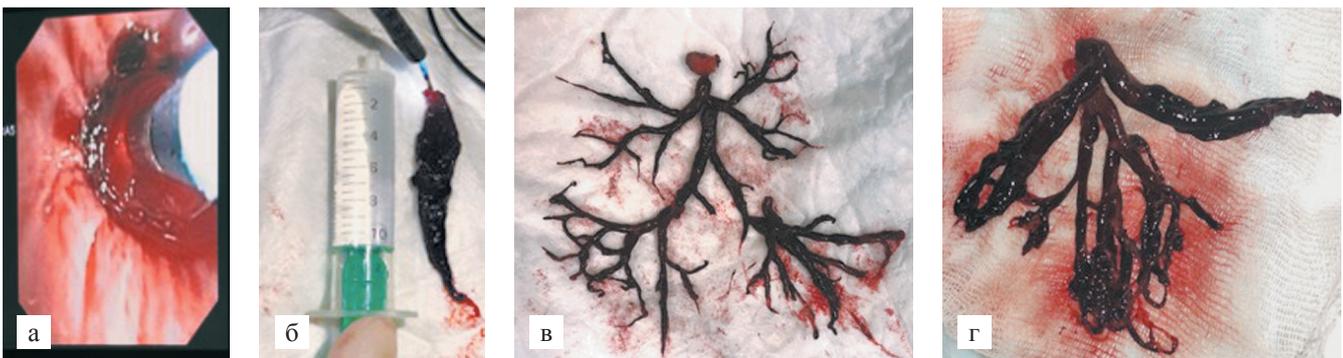


Рис. 5. Извлечение сгустков с помощью криозонда: а – момент извлечения сгустков; б–г – извлеченные сгустки

Fig. 5. Clot extraction using a cryoprobe: а – the moment of clots extraction; б–г – extracted clots

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 10 ведущих причин смерти в мире. *Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт*. 10 vedushchikh prichin smerti v mire. *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya: ofitsial'nyy sayt*. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Трансплантология и искусственные органы / Под ред. С.В. Готье. М.: Лаборатория знаний, 2018; 319. *Transplantologiya i iskusstvennye organy / Pod red. S.V. Gautier. M.: Laboratoriya znaniy, 2018; 319.*
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton MR jr and Walker GR. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *JAMA*. 1963 Dec 21; 186: 1065–1074. doi: 10.1001/jama.1963.63710120001010.
4. Awori Hayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, Hayanga HK, Murphy E, Khaghani A, D'Cunha J. Airway complications after lung transplantation: Contemporary survival and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Oct; 35 (10): 1206–1211. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.019.
5. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Jan 15; 6 (1): 79–93. doi: 10.1513/pats.200808-094GO.
6. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25 (1): 55–75. doi: 10.1016/j.thor-surg.2014.09.008.
7. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
8. Noppen M, Meysman M, Van Herreweghe R, Lamote J, D'Haese J, Vincken W. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg*. 2001 Mar-Apr; 56 (2): 73–77. doi: 10.1179/acb.2001.013.
9. Homasson JP et al. Cryotherapy in chest medicine. Springer Science & Business Media, 2012.
10. Colt HG. Bronchoscopic cryotechniques in adults. Up-to-date, review. 2017. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/4407>.
11. Herth FJ, Mayer M, Thiboutot J, Kapp CM, Sun J, Zhang X et al. Safety and Performance of Transbronchial Cryobiopsy for Parenchymal Lung Lesions. *Chest*. 2021 Oct; 160 (4): 1512–1519. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.063.
12. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Möller P et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug; 140 (2): 417–421. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.028.
13. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest*. 2017 Feb; 151 (2): 400–408. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.002.
14. Bango-Álvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, Fernández-Fernández L, Prieto A, Sánchez I et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases - how to do it. *ERJ Open Res*. 2017 Mar 22; 3 (1): 00148-2016. doi: 10.1183/23120541.00148-2016.
15. Mohanka M, Banga A. Alterations in Pulmonary Physiology with Lung Transplantation. *Compr Physiol*. 2023 Jan 30; 13 (1): 4269–4293. doi: 10.1002/cphy.c220008.
16. Lequia L et al. Post-transplant bronchial stenosis: A single center retrospective study *Chest*. 2022; 162 (4): A2582–A2583.
17. Kim HH, Jo KW, Shim TS, Ji W, Ahn JH, Oh DK et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of airway complications after lung transplantation. *Sci Rep*. 2023 Jan 12; 13 (1): 667. doi: 10.1038/s41598-023-27864-1.
18. Delbove A, Senage T, Gazengel P, Tissot A, Lacoste P, Cellerin L et al. Incidence and risk factors of anastomotic complications after lung transplantation. *Thorax*. 2022 Jan-Dec; 16: 17534666221110354. doi: 10.1177/17534666221110354.
19. Santillana EC et al. A Case Report of Progressive Segmental Stenosis in a Transplant Patient. C44. Case Reports: Pulmonary Potpourri. *Am Thor Soc*. 2022: A4218–A4218.
20. Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F, Rea F. Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses: case reports. *Transplant Proc*. 2007 Jul-Aug; 39 (6): 1973–1975. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.021.
21. Puchalski J, Lee HJ, Serman DH. Airway complications following lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2011 Jun; 32 (2): 357–366. doi: 10.1016/j.ccm.2011.03.001.
22. Gage AA, Guest K, Montes M, Caruana JA, Whalen DA Jr. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985 Apr; 22 (2): 175–182. doi: 10.1016/0011-2240(85)90172-5.
23. Smith JJ, Fraser J. An estimation of tissue damage and thermal history in the cryolesion. *Cryobiology*. 1974 Apr; 11 (2): 139–147. doi: 10.1016/0011-2240(74)90303-4.
24. Miller RH, Mazur P. Survival of frozen-thawed human red cells as a function of cooling and warming velocities. *Cryobiology*. 1976 Aug; 13 (4): 404–414. doi: 10.1016/0011-2240(76)90096-1.
25. Русаков МА. Эндоскопическая криохирurgia трахеи и бронхов (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1983: 18. *Rusakov MA. Endoskopicheskaya kriokhirurgiya trakhei i bronkhov (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1983: 18.*
26. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeu-

- tic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J*. 2006 Jul; 28 (1): 200–218. doi: 10.1183/09031936.06.00014006.
27. *Maiwand MO, Zehr KJ, Dyke CM, Peralta M, Tadjakari S, Khagani A, Yacoub MH*. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Oct; 12 (4): 549–554. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00208-x.
28. *Rafanan AL, Mehta AC*. Adult airway foreign body removal. What's new? *Clin Chest Med*. 2001 Jun; 22 (2): 319–330. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70046-0.
29. *De Weerd S, Noppen M, Remels L, Vanherreweghe R, Meysman M, Vincken W*. Successful removal of a massive endobronchial blood clot by means of cryotherapy. *J Bronchol Int Pulmonol*. 2005; 12 (1): 23–24.
30. *Hewlett JC, Rickman OB, Lentz RJ, Prakash UB, Maldonado F*. Foreign body aspiration in adult airways: therapeutic approach. *J Thorac Dis*. 2017 Sep; 9 (9): 3398–3409. doi: 10.21037/jtd.2017.06.137.
31. *Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, Raviv Y, Rosanov V, Kramer MR*. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: first report. *Respirology*. 2013 May; 18 (4): 669–673. doi: 10.1111/resp.12037.
32. *Tong R, Zhao L, Guo LJ, Zhou GW, Liang CY, Hou G et al*. Application of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of postoperative complications after lung transplantation: a report of 6 cases. *Chin J Tub Resp Dis*. 2023 Jan 12; 46 (1): 34–39. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20220411-00301.
33. *Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ, Channick CL, Santacruz JF, Mehta AC, Nathan SD*. The Diagnosis and Management of Airway Complications Following Lung Transplantation. *Chest*. 2017 Sep; 152 (3): 627–638. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.021.
34. *Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, Briete WM, Datzman M*. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest*. 1996 Sep; 110 (3): 718–723. doi: 10.1378/chest.110.3.718.

Статья поступила в редакцию 17.07.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 17.07.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-38-49

## РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У РЕЦИПИЕНТА ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*С.Э. Восканян<sup>1</sup>, В.Л. Коробка<sup>3, 4</sup>, В.Е. Сюткин<sup>1, 2</sup>, А.Р. Монахов<sup>5</sup>, А.П. Мальцева<sup>1</sup>,  
Е.С. Пак<sup>3, 4</sup>, Р.В. Коробка<sup>3, 4</sup>, Е.И. Колодяжный<sup>3</sup>, С.И. Зубенко<sup>5</sup>, Ю.В. Восканян<sup>1</sup>,  
В.Ю. Коцияев<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации печени (ТП) наблюдается у 0,2–0,3% реципиентов. Каждый случай характеризуется индивидуальными особенностями клинической картины. Не существует стандартов или клинических рекомендаций профессиональных сообществ по лечению РТПХ у реципиентов солидных органов, а летальность этих больных остается очень высокой. Мы представляем два клинических наблюдения верифицированной РТПХ, развившейся в ранние сроки после ТП, и предлагаем краткий обзор современного состояния изучения этой проблемы.

*Ключевые слова:* трансплантация печени, трансплантат против хозяина.

## DEVELOPMENT OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN A LIVER RECIPIENT. CLINICAL OBSERVATIONS AND LITERATURE REVIEW

*S.E. Voskanyan<sup>1</sup>, V.L. Korobka<sup>3, 4</sup>, V.E. Syutkin<sup>1, 2</sup>, A.R. Monakhov<sup>5</sup>, A.P. Maltseva<sup>1</sup>,  
E.S. Pak<sup>3, 4</sup>, R.V. Korobka<sup>3, 4</sup>, E.I. Kolodyazhny<sup>3</sup>, S.I. Zubenko<sup>5</sup>, Yu.V. Voskanyan<sup>1</sup>,  
V.Yu. Kotsiyaev<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Burnazyan State Medical Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>4</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>5</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Pathological Anatomy Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

Graft-versus-host disease (GvHD) after liver transplantation (LT) occurs in 0.2–0.3% of liver transplant recipients. Each case is characterized by individual peculiarities of the clinical picture. There are no standards or clinical guidelines for the treatment of GvHD in solid organ recipients; mortality remains very high among these patients.

**Для корреспонденции:** Пак Екатерина Сергеевна. Адрес: 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Тел. (928) 171-13-26. E-mail: katya\_pak-k@mail.ru

**Corresponding author:** Ekaterina Pak. Address: 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation. Phone: (928) 171-13-26. E-mail: katya\_pak-k@mail.ru

We present two clinical cases of verified GvHD that developed early after LT, and we offer a brief review of the current state of the art in the study of this problem.

*Keywords: liver transplantation, graft-versus-host disease.*

## ВВЕДЕНИЕ

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развивается у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток и солидных органов, организм которых не способен отторгнуть донорские лимфоциты. Клинические проявления этой реакции связаны с тем, что лимфоциты донора запускают иммуноопосредованную реакцию против антигенно-отличающихся тканей реципиента. Различают клеточный и гуморальный вариант РТПХ. Гуморальный вариант РТПХ наиболее часто возникает при АВ0 или Rh-несовместимости донора и реципиента и приводит только к развитию обычно незначимой гемолитической анемии (синдром лимфоцитов-пассажиры) [1]. Клеточный вариант РТПХ, который мы обсуждаем в этой публикации, связан с активацией и клональной экспансией иммунокомпетентных лимфоцитов донорской печени с последующим повреждением тканей реципиента. Развитие клеточного варианта РТПХ после трансплантации печени (ТП) было впервые описано в 1988 г. [2]. К счастью, случаи РТПХ после трансплантации солидных органов в реальной клинической практике встречаются достаточно редко. Косвенно о частоте РТПХ у реципиентов солидных органов, и в частности печени, можно судить по опубликованному в 2018 г. систематическому обзору исследователей из клиники Мейо (Рочестер, США) [3]. При тщательном литературном поиске до 2016 г. авторами было обнаружено описание 115 случаев РТПХ после трансплантации солидных органов, сопровождавшихся кожными проявлениями. При этом развитие РТПХ с кожными проявлениями после ТП наблюдалось в 81 (64,3%) случае. Если допустить, что кожные проявления РТПХ наблюдаются не менее чем у половины от общего числа больных с РТПХ (сообщается частота до 92–94% [4, 5]), то число описанных до настоящего времени случаев РТПХ после ТП не превысит 200. Исследователи из той же клиники недавно сообщили о 0,3% частоте развития РТПХ (12 случаев) при анализе всех ТП, выполненных с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2021 г. (4585 операций) [6]. При анализе базы данных OPTN, включавшей 77,416 взрослых пациентов, перенесших ТП в период с 2003-го по 2018 год, был выявлен 121 (0,2%) случай фатальной РТПХ после ТП [7].

Наше описание кожной формы РТПХ у реципиента печени с обзором состояния изучения этой проблемы в 2010 г. было первым в отечественной литературе [8]. В настоящей работе мы приводим два клинических наблюдения верифицированной РТПХ,

развившейся в ранние сроки после ТП у реципиентов печени, и предлагаем краткий обзор современного состояния изучения этой проблемы.

Аллотрансплантаты солидных органов содержат различное количество донорских лейкоцитов, которые представляют собой смешанную популяцию, включающую моноциты, НК-клетки, Т-лимфоциты и другие гемопоэтические клетки. Трансплантация этих иммунокомпетентных клеток вместе с органом наряду с иммуносупрессивной терапией, которую реципиент получает для предотвращения отторжения, может создать условия для развития толерантности или РТПХ. Обычно вследствие высокого уровня несоответствия HLA иммунная система реципиента уничтожает донорские лимфоциты. В течение этого времени популяция лимфоцитов донора в пересаженном органе заменяется лимфоидными клетками реципиента. Реже донорские лимфоциты могут атаковать реципиента, вызывая РТПХ.

Теория патогенеза РТПХ была предложена в 2004 году Taylor et al. [9]. Согласно этой теории, до трансплантации в организме реципиента должно развиваться иммунокомпрометированное состояние, характеризующееся усилением экспрессии главных комплексов тканевой совместимости на антигенпрезентирующих клетках (АПК). На втором этапе в организм реципиента попадают лимфоциты-пассажиры донора и активируются от встречи с АПК хозяина. В последующем происходит пролиферация их клонов, опосредованная интерлейкином-2 (ИЛ-2) реципиента. В заключительной, третьей фазе Т-лимфоциты донора атакуют ткани реципиента, что приводит к развитию клинических проявлений болезни [10]. Накоплено много данных, подтверждающих элементы этой теории. Так, показано повышение уровня ИЛ-2 в окружении активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и накопление лимфоцитов с донорским кариотипом в тканях-мишенях [11].

К факторам риска развития РТПХ после ТП относят большую разницу в возрасте между донором и реципиентом (реципиент значительно старше), гетерозиготность реципиента и гомозиготность донора по одним и тем же HLA-антигенам [12, 13], предсуществующую иммуносупрессию у реципиента, аутоиммунные заболевания, возраст реципиента более 65 лет, лимфоцитопению до трансплантации, инфицирование цитомегаловирусом и мультиорганную трансплантацию [10, 11, 14].

Клиническая картина РТПХ у реципиентов печени характеризуется полиорганным поражением, при котором единственным не вовлеченным в болезнь

органом остается трансплантат. Чаще всего РТПХ манифестирует лихорадкой (описана у 66% пациентов [4]), либо кожной сыпью, или их сочетанием. В течение нескольких недель добавляются симптомы поражения одного или нескольких органов и систем.

- На коже появляется сыпь (описана у 94% пациентов), которая приобретает сливной характер, охватывает все поверхности тела, включая ладони и подошвы [4]. Возможно образование булл и десквамация на больших поверхностях тела [10].
- Поражение желудочно-кишечного тракта наиболее часто проявляется диареей (у 54% реципиентов) [4]. Может наблюдаться изъязвление слизистой рта [10], язвенное поражение пищевода [15]. В нашем первом наблюдении имел место выраженный гастрит, дуоденит; описаны также илеит и колит, которые могут привести к развитию кишечной непроходимости [11] или желудочно-кишечному кровотечению [14].
- У большинства реципиентов развивается панцитопения. Описаны и частичные варианты нарушения кроветворения: тромбопения и лейкопения [16], изолированная нейтропения [17].
- Описан случай изолированного поражения легких в рамках РТПХ после ТП. Диагноз гистологически верифицирован, авторам удалось выявить донорские клетки в перибронхиальном пространстве [18].
- Имеется два описания вовлечения ЦНС [17, 19]. В одном случае нельзя было также полностью исключить развитие лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ). К сожалению, авторы этого кейса не приводят данные посмертного исследования, которые могли бы подтвердить или опровергнуть версию нейро-РТПХ.

Диагностика РТПХ основана на гистологическом исследовании пораженной ткани. Чаще всего диагноз ставится на основе материала из ЖКТ [20] или биопсии кожи [13, 15]. Для дифференциального диагноза между различными дерматологическими заболеваниями могут быть использованы иммуногистохимические методы [21].

При наличии образца крови донора (обычно при трансплантации доли печени от живого донора) в диагностике РТПХ может быть полезен анализ крови на лимфоцитарный химеризм (оценка доли лимфоцитов донора от общего числа лимфоцитов в периферическом кровотоке). Следует отметить, что лимфоциты донора в крови реципиента выявляют достаточно часто. Группа авторов из Клиники Мейо (Рочестер, США) обнаружила эти клетки у 38 из 49 реципиентов через 8 недель после ТП [22]. Высокая частота выявления химеризма позволяет предположить, что сам по себе он не является причиной развития РТПХ. Есть предположение, что химеризм обеспечивает развитие иммунной толерантности

реципиента и трансплантата. В настоящее время большинство исследователей выделяют микро- и макрохимеризм. Границу между нормальной (микрохимеризм) и патологической (макрохимеризм) долей лимфоцитов донора в кровотоке реципиента различные авторы определяют по-разному; предлагаемые варианты находятся в диапазоне от 1 до 10% [10]. Макрохимеризм считают предиктором РТПХ. В ряде случаев лимфоциты донора могут не определяться в периферическом кровотоке, но присутствовать в тканях-мишенях у пациента с РТПХ [23]. Если донор и реципиент разного пола, можно дифференцировать лимфоциты в тканях реципиента посредством fish-реакции на Y-хромосому [14].

До настоящего времени не существует стандартов и клинических рекомендаций профессиональных сообществ, посвященных лечению РТПХ у реципиентов солидных органов. Ключевым вопросом в лечении таких пациентов является воздействие на иммунную систему. Обсуждаются диаметрально противоположные подходы: усиление иммуносупрессивной терапии или, наоборот, временный отказ от иммуносупрессии.

Наиболее частая практика в лечении РТПХ – применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (2–10 мг/кг) в качестве первой линии терапии. Этот подход эффективен у пациентов с РТПХ после трансплантации костного мозга [22], но обычно не приводит к успеху при лечении реципиентов печени [13]. Описаны попытки применения препаратов для индукции иммуносупрессии, направленных против T-лимфоцитов. Применялся антитимоцитарный глобулин (АТГ) [10, 13, 17, 22], базиликсимаб или даклизумаб [22], алефацепт [17]. К сожалению, все описанные наблюдения закончились фатально.

Имеется описание успешного применения базиликсимаба вскоре после введения высоких доз метилпреднизолона (МПЗ) у двух пациентов, у которых через 3–5 недель после ТП проявились симптомы РТПХ с поражением кожи и кишечника. Сыпь исчезла в течение 3 и 2 недель соответственно после введения базиликсимаба. Однако у обоих этих пациентов сохранялись выраженные желудочно-кишечные симптомы, развилась острая кишечная непроходимость, в связи с чем была проведена резекция кишечника, и лишь после этого наступило выздоровление [11].

Уменьшение иммуносупрессии в лечении РТПХ применяется реже.

В литературе имеется сообщение о двух пациентах со сравнительно легким течением РТПХ, у которых симптомы разрешились на фоне уменьшения иммуносупрессии [24]. Кроме того, есть описание успешного разрешения РТПХ после конверсии такролимуса на циклоспорин, которая была проведена в связи с подозрением на непереносимость

препарата [14]. В нашем случае (наблюдение 1) подобная лечебная тактика не имела успеха. В ряде случаев при развитии РТПХ отменялась рутинная поддерживающая иммуносупрессия, которая должна была быть назначена согласно протоколу, но назначались препараты разнонаправленного, в том числе иммуносупрессивного, действия (АТГ, инфликсимаб, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, алексацет, МПЗ, интерлейкин-11, иммуноглобулин) [10, 16, 17, 22]. К сожалению, авторы обычно не обосновывали выбор терапии.

Имеются ожидания, связанные с применением руксолитиниба (селективного ингибитора JAK-киназы). Его применение в лечении РТПХ у реципиентов солидных органов заимствовано из практики гематологов, для которых актуален поиск эффективной терапии РТПХ, резистентной к ГКС, после трансплантации стволовых клеток [25]. Описан случай, когда пациент с развернутой клиникой РТПХ ответил на лечение через 10 суток, а после месяца лечения регрессировал химеризм [12].

Сообщалось о 2 случаях инфузии иммунных клеток хозяина. В более раннем наблюдении аутологичная трансплантация костного мозга была выполнена после того, как была диагностирована РТПХ с использованием клеток хозяина, собранных до ТП, что привело к разрешению РТПХ [26]. В другом случае лимфоциты были извлечены у пациента после развития РТПХ и были обогащены *ex vivo*, чтобы «превратиться» в лимфоциты реципиента. Затем эти клетки были реинфузированы пациенту, что предположительно привело к последующему выздоровлению реципиента [27]. Кроме того, в литературе обсуждаются возможности ретрансплантации печени с целью устранения иммунной агрессии со стороны тканей донора и расчетом на большую иммунотолерантность нового трансплантата.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

*Пациентке А. 54 лет 03.10.2016 г. выполнена трансплантация правой доли печени дочери (28 лет) по поводу цирроза в исходе хронического гепатита С на фоне стойкой авиремии HCV. Группа крови донора и реципиента I(0), Rh+. HLA-типирование: донор А(24), В(48), DRB1(12); реципиент А(24), В(38), В(48), DRB1(04), DRB1(12).*

*Индукция иммуносупрессии по стандартному протоколу: 20 мг базиликсимаба, 1000 мг МПЗ в беспеченочном периоде. Со 2-го дня пациентка получала такролимус с целевой концентрацией в крови 10–13 нг/мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана из стационара на 24-е сутки.*

*На 45-е сутки после ТП пациентка обратилась по месту жительства по поводу появившейся сыпи, отеков лица. В результате терапии ГКС (МПЗ 500 мг*

*в/в в течение 3 дней с продолжением приема преднизолона (ПЗ) внутрь с постепенной отменой) отмечалось значительное уменьшение сыпи. На 59-е сутки пациентка госпитализирована в хирургическое отделение ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с жалобами на слабость, пятнисто-папулезную сыпь с тенденцией к генерализации, диарею. При обследовании выявлены Кумбс-положительная гемолитическая анемия (эритроциты – 1,35 млн/мкл), лейко- (1,4 тыс./мкл) и тромбоцитопения (61 тыс./мкл). Дифференциальный диагноз проводился между острой РТПХ, аллергическим (лекарственным?) дерматитом. Проведена конверсия иммуносупрессии на циклоспорин, минимизирована лекарственная терапия. В течение 3 дней в/в вводился МПЗ по 1000 мг с последующим приемом ПЗ внутрь в дозе 125 мг/сут. На фоне лечения отмечено увеличение числа эритроцитов до 2,5 млн/мкл, лейкоцитов до 3,6 тыс./мкл, прекратилась диарея, несколько уменьшилась кожная сыпь. По результатам гистологического исследования биоптата кожи диагностирован аллергический дерматит. В связи с развитием сахарного диабета начато постепенное снижение дозы ПЗ.*

*На 90-е сутки после ТП при дозе ПЗ 80 мг/сут вновь усилилась сыпь: папулезные элементы на фоне яркой эритемы кожи лица, груди, живота, с вовлечением ладоней и подошв (рис. 1). Ситуация расценена как резистентность к ГКС, для преодоления которой проведен повторный курс терапии МПЗ 1000 мг в течение 5 дней, доза ПЗ внутрь увеличена до 100 мг/сут, повторно выполнена биопсия измененной кожи: верифицирована РТПХ. При исследовании линейного химеризма в периферической крови реципиента выявлено 9,8% лейкоцитов донора. Исследование костного мозга не выявило угнетения миелопоэза. Несмотря на незначительную положительную динамику в состоянии пациентки, терапия ГКС не привела к разрешению РТПХ. Начато снижение ПЗ, добавлена микофеноловая кислота (МФК, 2160 мг/сут), двукратно введен базиликсимаб (20 мг). Доза МФК была выбрана с учетом гипоальбуминемии (21 г/л), сопутствующей терапии высокими дозами циклоспорина (400 мг/сут) и ориентируясь на дозы, применяемые гематологами при лечении острой РТПХ после трансплантации костного мозга. Вскоре после начала приема МФК сыпь побледнела, а к 134-му дню после РТПХ кожные покровы полностью очистились от высыпаний (рис. 2). Несмотря на успешное лечение кожных проявлений, у пациентки сохранялась анемия, развился нефротический синдром (гистологически – мембранозная нефропатия).*

*Пациентка была выписана из стационара на 158-е сутки после ТП, через 113 суток после появления первых кожных проявлений РТПХ. При выписке состояние пациентки удовлетворительное, наблю-*

дался полный регресс сыпи, признаки вторичного синдрома Кушинга. Стероидный сахарный диабет и артериальная гипертензия компенсированы.

Пациентка вновь госпитализирована в ФМБЦ через 4 недели, 10.04.17, с жалобами на выраженную слабость, диарею, резистентную к лечению,



Рис. 1. Клинический случай 1. Кожные проявления

Fig. 1. Clinical case 1. Cutaneous manifestations



Рис. 2. Клинический случай 1. Динамика кожных проявлений

Fig. 2. Clinical case 1. Dynamics of cutaneous manifestations

отсутствие аппетита, возобновление сыпи на коже. Наблюдались гипоальбуминемия (31 г/л), анемия (гемоглобин 100 г/л), лейкопения  $3,1 \times 10^9/\text{л}$  при нормальном уровне тромбоцитов.

В течение первых дней госпитализации появилась и нарастала дисфагия, при гастроскопии стенки желудка резко отечны, контактно кровоточивы, отмечено микроабсцедирование. Перистальтика не прослеживается. Биопсия не взята из-за высокого риска кровотечения. Предполагается прогрессирующее РТПХ с вовлечением желудочно-кишечного тракта.

Попытка терапии антиtimoцитарным глобулином (АТГ) в дозе 10 мг/кг. После двух введений отмечено уменьшение диареи, облегчение дисфагии, регресс кожной сыпи. В то же время из-за нежелательных явлений – лейкопении, тромбоцитопении, общей слабости пациентки – при третьем введении дозу препарата снизили до 5 мг/кг, а затем из-за нарастающей слабости прекратили инфузию АТГ.

На 205-е сутки после ТП случилась аспирация желудочного содержимого, что повлекло развитие тяжелой полисегментарной пневмонии. Летальный исход наступил на следующий день.

На вскрытии выявлены умеренный асцит, гидроторакс, множественные кровоизлияния, гипертрофия трансплантата. Особенно тяжелым оказалось поражение органов пищеварительного тракта, симптомы которого относительно недолго были определяющими тяжесть состояния пациентки. При осмотре желудка большая часть слизистой сохранна, складки уплощены. По всей поверхности определяются точечные кровоизлияния, по задней стенке тела дефекты до 5 мм в диаметре (рис. 3). Слизистая тонкой кишки с многочисленными округлыми поверхностными эрозиями (0,3–0,7 см в диаметре, рис. 4). Толстая кишка с многочисленными язвами и циркулярными полосчатыми кровоизлияниями в слизистую, интактных участков слизистой макроскопически нет.



Рис. 3. Клинический случай 1. Желудок. Аутопсия

Fig. 3. Clinical case 1. Stomach. Autopsy



Рис. 4. Клинический случай 1. Слизистая тонкой кишки. Аутопсия

Fig. 4. Clinical case 1. Small intestinal mucosa. Autopsy

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка В., 1961 г. р., поступила в хирургическое отделение Центра хирургии и координации донорства (ЦХиКД) Ростовской областной клинической больницы 27.11.2022 г. с жалобами на общую слабость, желтушность кожных покровов, увеличение в объеме живота, отсутствие эффекта от приема диуретиков, одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, нарушение внимания и сна, периодически потерю ориентации во времени и пространстве. Считает себя больной с 2013 года, когда впервые был диагностирован цирроз печени смешанной этиологии (алкогольной на фоне инфекции HCV). Противовирусная терапия не проводилась; продолжала употреблять алкоголь. С 2020 г. появились признаки декомпенсации: отечно-асцитический синдром, желтуха, печеночная энцефалопатия. В октябре 2022 г. внесена в лист ожидания (ЛО) ТП.

27.11.2022 г. выполнена ортотопическая ТП от одноклассного посмертного донора. Вводная иммуносупрессия базиликсимабом и метилпреднизолоном по стандартному протоколу. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Учитывая наличие РНК HCV в крови, МПЗ отменен через 7 дней, поддерживающая иммуносупрессия ограничивалась такролимусом пролонгированного действия (3,5 мг/сут, концентрация такролимуса от 4,5 до 13,0 нг/мл).

На 7-е сутки переведена в хирургическое отделение. Отмечались анемия (гемоглобин – 92 г/л,



Рис. 5. Клинический случай 2. Кожные проявления

Fig. 5. Clinical case 2. Cutaneous manifestations

эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , гематокрит – 25%), лейкопения ( $3,0 \times 10^9/л$ ), тромбоцитопения ( $93,0 \times 10^9/л$ ). Показатели функциональных печеночных проб и креатинина сохранялись в пределах нормальных значений.

На 11-е сутки после ТП отмечено увеличение креатинина до 343 мкмоль/л, мочевины – до 45 ммоль/л. Расчетная СКФ (СКД-EPI) 12 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диурез 1600 мл/сут.

Появились тошнота, слабость, тремор, постепенно вырос асцит. Проведена конверсия иммуносупрессивной терапии: такролимус отменен, назначен эверолимус (концентрация в крови 7,3–8,9 нг/мл). На 17-е сутки после ТП при УЗИ выявлено усиление линейной скорости кровотока до 360 см/с в проекции анастомоза печеночной артерии. При селективной ангиографии печеночной артерии выявлено стенозирование зоны артериального анастомоза до 80%, в связи с чем имплантированы 3 внутрисосудистых стента BioMime с последующим расширением баллонным катетером. При контрольной ангиографии – печеночная артерия проходима, остаточного рестеноза не определялось. Также было выполнено дренирование брюшной полости – получена асцитическая жидкость без примесей с отсутствием роста микрофлоры.

На 18-е сутки после ТП появились ремиттирующая лихорадка, гипотония, неукротимая тошнота и рвота, диарея до 12 р./сут, усилилась тромбоцитопения. Проводились процедуры экстракорпоральной гемокоррекции (сеансы вено-венозной гемодиафильтрации, плазмасорбция), достигнута нормализация функции почек. На 24-е сутки после ТП на коже шеи, верхних и нижних конечностей пациентки появилась сыпь в виде петехиальных элементов, эритематозных пятен сливного характера до 7–8 см в диаметре (рис. 5). Наросла тромбоцитопения ( $26 \times 10^9/л$ ), развился агранулоцитоз ( $0,1 \times 10^9/л$ ). Сохранялось нарушение функции почек (креатинин – 174 мкмоль/л; рСКФ – 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Активность АЛТ и АСТ незначительно повышена (менее чем в 2 раза превышала верхние границы нормы).

Учитывая наличие лихорадки, сыпи, диареи, выраженной цитопении, мы предположили развитие у пациентки РТПХ. Дифференциальный диагноз проводился с сепсисом, в том числе и с грибковым (повторные посевы крови на микозы). Проводилась антибактериальная (тигеклицин, цефтазидим с авибактамом, цефипим с сульбактамом) и противогрибковая терапия (анидулафунгин). Несмотря на проводимую терапию, состояние больной не улучшалось, кожные проявления прогрессировали, что не характерно для грибкового и бактериального сепсиса, в связи с чем было принято решение о взятии кожного лоскута для гистологического исследования. Полученные результаты – явления дис-, пара- и

гиперкератоза (рис. 6), в базальном слое эпидермиса наблюдалась выраженная вакуолизация эпителиоцитов с очаговым формированием щелей на границе с дермой (рис. 7), в прилежащей дерме – лимфо-макрофагальный инфильтрат с тропизмом к базальному слою эпидермиса. При иммуногистохимическом исследовании по Кунсу: в лимфоидном инфильтрате верхних слоев дермы и базального слоя эпидермиса выявлена фиксация CD3. Фиксация IgG, IgM, CD20 не выявлена (рис. 8). Гистологическая картина характерна для реакции «трансплантат против хозяина»,

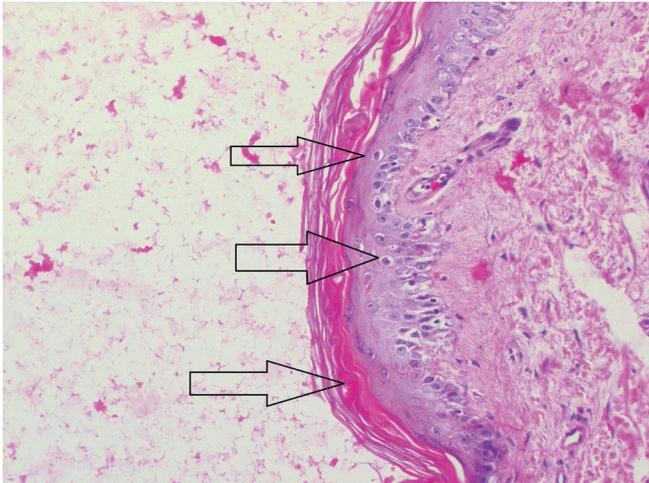


Рис. 6. Клинический случай 2. Гистологическое исследование кожного лоскута. Явления дис-, пара- и гиперкератоза

Fig. 6. Clinical case 2. Histologic examination of skin flap. Dyskeratosis, parakeratosis and hyperkeratosis phenomena

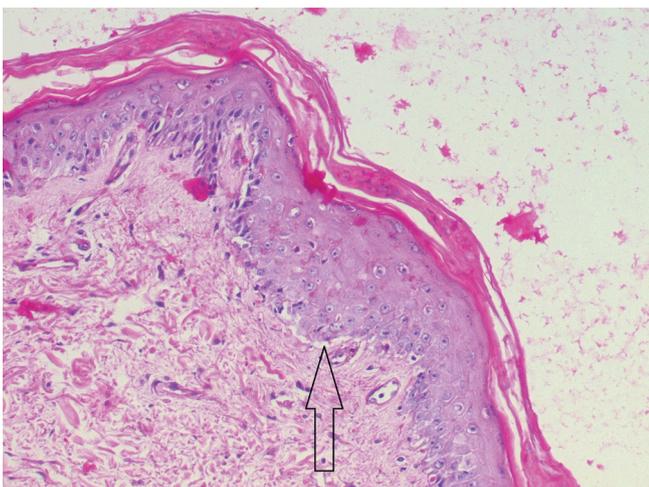


Рис. 7. Клинический случай 2. Гистологическое исследование кожного лоскута. Вакуолизация эпителиоцитов с очаговым формированием щелей на границе с дермой

Fig. 7. Clinical case 2. Histological examination of skin flap. Vacuolization of epithelial cells with focal formation of gaps at the border with the dermis

степень 2–3. При ЭГДС слизистая залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки выраженно отечная, покрыта белесоватым налетом (рис. 9). При гистологическом исследовании – фрагменты слизистой двенадцатиперстной кишки с выраженной лимфоидной инфильтрацией собственной фиброзной пластинки на границе с эпителием, на поверхности эпителия – эрозии и обширные скопления спор микроскопического гриба, морфологически сходного с грибами рода *Candida* (рис. 10). Гистологическая картина характерна для реакции «трансплантат против хозяина», имеется распространенное грибковое поражение слизистой двенадцатиперстной кишки. Диагностирована РТПХ с поражением кожи, инвазивный кандидоз. 25.12.2022 получены результаты бактериологического исследования крови: выявлен рост *Candida glabrata*, к терапии был добавлен каспофунгин.

Пациентка получала парентеральное питание. Продолжалась иммуносупрессия эверолимусом (1 мг/сут). Состояние больной ухудшалось, сохранялись фебрильная лихорадка и диспептический синдром, панцитопения. Назначался филграстим, проводились трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы.

На 25-й день после ТП, руководствуясь нарастанием кожных проявлений, результатами гистологического исследования кожного лоскута и данными литературы о применении высоких доз ГКС в качестве первой линии терапии в лечении РТПХ, командой было принято решение провести пульс-терапию МПЗ 1000 мг в/в в течение трех дней под при-

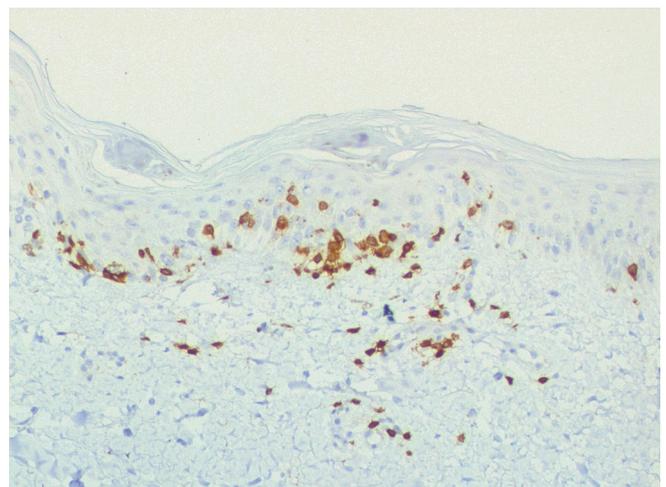


Рис. 8. Клинический случай 2. ИГХ-анализ по Кунсу: в лимфоидном инфильтрате верхних слоев дермы и базального слоя эпидермиса выявлена фиксация CD3

Fig. 8. Clinical case 2. Immunohistochemistry (IHC) analysis by Albert Coons method: CD3 fixation was detected in the lymphoid infiltrate of the upper layers of the dermis and basal layer of the epidermis

крытием антибактериальных и противогрибковых препаратов резерва (полимиксин В, каспофунгин). Состояние больной оставалось крайне тяжелым, с нарастанием полиорганной недостаточности, анемией, геморрагическим синдромом, психомоторным возбуждением. 28.12.2022 г., на 32-е сутки после ТП, констатирована смерть пациентки.

При аутопсии – слизистая пищевода, желудка и тонкой кишки сглажена, истончена, красно-бурого окраса, с точечными и пятнистыми кровоизлияни-

ями диаметром 0,3–0,8 см. На разрезе слои стенки толстой кишки не различимы. Согласно гистологическому исследованию – участки изъязвления слизистой пищевода, субтотальная десквамация слизистой тонкой и толстой кишки с обширными кровоизлияниями, лейкоцитарной инфильтрацией и множественными скоплениями бластоспор микроскопического гриба. Трансплантат печени отечен, полнокровен, анастомозы состоятельны (рис. 11). Микроскопически – множественные микроабсцессы с лейкоцитарной инфильтрацией и скоплением микотической флоры (рис. 12).

Костный мозг резко гипоклеточный, представлен созревающими формами гранулоцитарного ростка, с резкой гипоплазией эритроидного и мегакариоцитарного ростка.

Патологоанатомами был подтвержден клинический диагноз РТПХ – острая форма с поражением кожи и слизистой желудочно-кишечного тракта. Течение основного заболевания осложнилось септикопиемией, вызванной микотической микрофлорой (*Candida glabrata*). В почках был выявлен субтотальный некроз эпителия извитых канальцев, что в совокупности с отеком легких и головного мозга явилось непосредственной причиной смерти пациентки.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Мы привели два клинических наблюдения клеточной формы острой РТПХ, развившейся в ранние сроки после ТП. Следует отметить, что эти наблюдения весьма редки (по одному в каждом из центров ТП за десятилетия клинической практики). Последний известный нам обзор, посвященный этой проблеме, относится к 2012 г. и охватывает 87 пациентов [4].

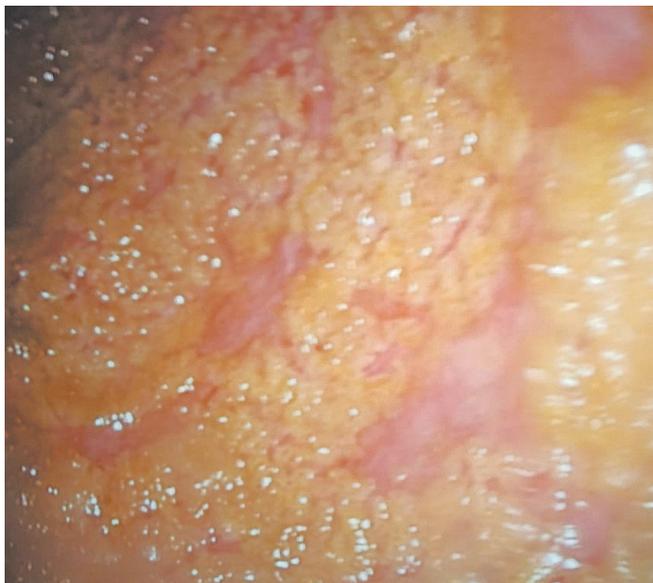


Рис. 9. Клинический случай 2. Слизистая залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Данные ЭГДС

Fig. 9. Clinical case 2. Mucosa of the duodenal bulb. Esophagogastroduodenoscopy (EGD test) data

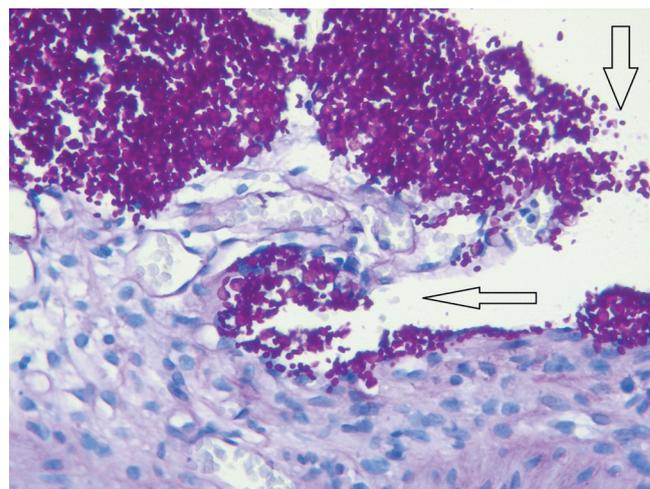
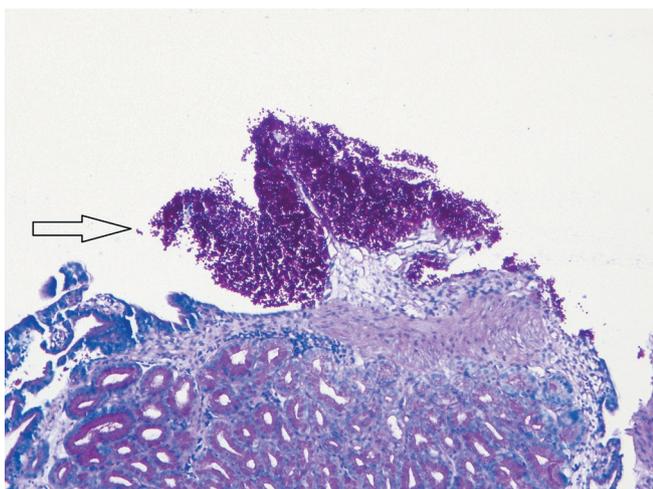


Рис. 10. Клинический случай 2. Фрагменты слизистой двенадцатиперстной кишки с выраженной лимфоидной инфильтрацией собственной фиброзной пластинки на границе с эпителием, на поверхности эпителия – эрозии и обширные скопления спор микроскопического гриба

Fig. 10. Clinical case 2. Fragments of duodenal mucosa with marked lymphoid infiltration of the intrinsic fibrous lamina at the border with the epithelium, erosions on the epithelial surface and extensive accumulations of spores of microscopic fungus

К настоящему времени (по нашим оценкам) в мировой литературе имеется не более двух сотен описаний этой патологии.

У обеих наших пациенток имели место основные клинические проявления РТПХ (лихорадка, типичная сыпь, диарея, панцитопения). Диагноз в обоих случаях был подтвержден гистологически. К характерным гистологическим признакам РТПХ, выявляемым при исследовании кожи, относят базальные вакуолярные изменения, дискератоз, апоптоз, лимфоцитарную инфильтрацию, в тяжелых случаях – образование субэпидермальной щели. На слизистой оболочке полости рта наблюдаются изъязвления, дискератотический эпителий с атипией, острые и хронические воспалительные инфильтраты в собственной пластинке. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта выявляют апоптоз эпителия или крипт, деструкцию желез, лимфоцитарную инфильтрацию [28].

В первом наблюдении нам было доступно исследование HLA донора и реципиента. Донор нашей пациентки был гомозиготен по трем аллелям, по которым реципиент был гетерозиготен, что считается одним из наиболее значимых факторов риска развития РТПХ [29]. Поскольку во втором случае ТП была проведена от посмертного донора, подобное исследование было недоступно.

Препараты МФК с успехом применяются гематологами для профилактики и лечения РТПХ, осложняющей трансплантацию костного мозга. Нам не удалось найти описания опыта применения МФК для лечения РТПХ после трансплантации солидных органов. Назначение МФК у нашей первой пациентки привело к временному успеху, выражавшемуся в регрессе кожных проявлений. Доза МФК была рассчитана с учетом лекарственных взаимодействий с циклоспорином и особенностей фармакокинетики у больных с гипоальбуминемией [30]. В то же время к применению МФК у больных с РТПХ надо относиться с осторожностью из-за риска развития лекарственного колита, который может протекать под маской колита, связанного с РТПХ [31, 32].

К сожалению, несмотря на проводимую терапию, обе наши пациентки умерли.

Прогноз реципиентов солидных органов с РТПХ остается неудовлетворительным. Смертность превышает 75–85% [5, 9, 22]. К основным причинам смерти этих пациентов относят инфекционные осложнения, которые на фоне глубокой нейтропении приобретают септическое течение. Так, у 10 (83,3%) из 12 реципиентов печени с острой РТПХ, наблюдавшихся в Клинике Мейо (Рочестер, США), развились тяжелые инфекции, приведшие к летальному исходу [6]. Наиболее часто выявлялась нозокомиальная бактериемия, вызванная кишечными бактериями, такими как устойчивые к ванкомицину энтерококки и грамотри-



Рис. 11. Клинический случай 2. Печень. Аутопсия

Fig. 11. Clinical case 2. Liver. Autopsy

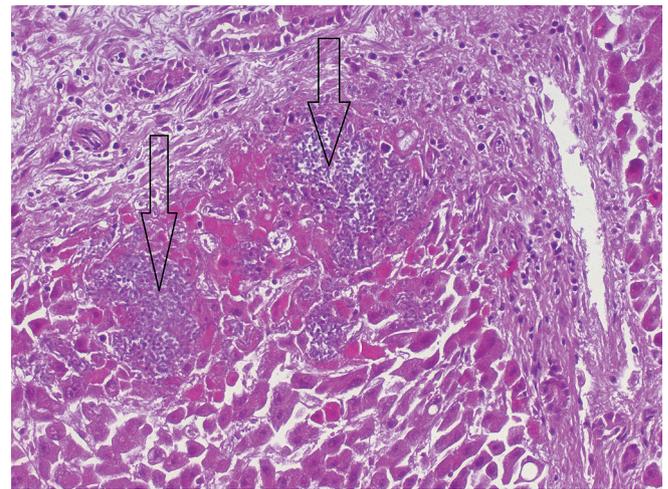


Рис. 12. Клинический случай 2. Скопления blastospор микроскопического гриба в ткани печени.  $\times 400$ , окраска гематоксилин эозин

Fig. 12. Clinical case 2. Accumulations of blastospores of microscopic fungus in the liver tissue. 400 $\times$  magnification, H&E stain

цательные палочки. Также встречались инвазивные грибковые инфекции, реактивация цитомегаловирусной инфекции и колит, вызванный клостридиальной флорой. Авторы предлагают определять стратегию лечения в зависимости от степени нейтропении – левофлоксацин, пентамидин через небулайзер для профилактики пневмоцистной пневмонии, позаконазол для профилактики инвазивных микозов и валганцикловир. Среди других причин смерти больных с РТПХ можно выделить кровотечения, полиорганную недостаточность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкость развития РТПХ после трансплантации солидных органов, летальность в ее исходе высока, а терапия не разработана. Предлагаются диаметрально противоположные подходы: усиление иммуносупрессии или ее уменьшение вплоть до полной отмены. Опыт лечения РТПХ после трансплантации костного мозга нельзя механически перенести на реципиентов солидных органов, что подтверждают наши наблюдения. Имеющиеся в мировой литературе описания пациентов с РТПХ, развившейся после трансплантации печени, нуждаются в обобщении и анализе – как с точки зрения выявления факторов риска, ранней диагностики, так и оптимизации протоколов лечения. Главными причинами смерти реципиентов печени, у которых развивается РТПХ, являются инфекционные осложнения, поэтому необходимо усиление профилактики при подозрении на РТПХ с последующим усилением протокола иммуносупрессии. Нам представляется важным ранее проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ у реципиентов солидных органов с подозрением на РТПХ. Эти исследования позволят выявить поражение органов ЖКТ до развития клинических проявлений, и возможно, переоценить тяжесть и прогноз болезни.

Цель настоящей публикации – привлечь внимание врачей к проблеме РТПХ после трансплантации солидных органов в надежде снизить смертность. Для этого важно иметь настороженность в плане диагноза РТПХ и своевременно начинать лечение. Авторы понимают недостаточную научную обоснованность выводов, основанных на описаниях отдельных случаев или серий случаев. Однако при редком заболевании, таком как РТПХ после трансплантации солидных органов, отдельные наблюдения – это лучшие данные, которыми мы располагаем. Врачам следует сообщать о любом опыте лечения РТПХ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сушков АИ, Малиновская ЮО, Милосердов ИА, Мойсюк ЯГ. Тяжелая иммунная гемолитическая анемия после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (2): 109–112. Sushkov AI, Malinovskaya YuO, Miloserdov IA, Moysyuk YaG. Severe immune hemolytic anemia after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013; 15 (2): 109–112. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-109-112.
2. Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ, Farmer ER, Bias WB, Kaufmann SH et al. Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient. *N Engl J Med*. 1988 Mar 17; 318 (11): 689–691.
3. Kim GY, Schmelkin LA, Davis MDP, El-Azhary RA, Farrell AM, Meves A, Lehman JS. Dermatologic manifestations of solid organ transplantation-associated graft-versus-host disease: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (6): 1097–1101e1.
4. Akbulut S, Yilmaz M, Yilmaz S. Graft-versus-host disease after liver transplantation: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 (37): 5240–5248.
5. Murali AR, Chandra S, Stewart Z, Blazar BR, Farooq U, Ince MN, Dunkelberg J. Graft Versus Host Disease After Liver Transplantation in Adults: A Case series, Review of Literature, and an Approach to Management. *Transplantation*. 2016; 100 (12): 2661–2670.
6. Chesdachai S, Udompap P, Yetmar ZA, Watt KD, Aqel BA, Yang L, Beam E. Infectious complications in acute graft-versus-host disease after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022; 24 (4): e13843.
7. Kitajima T, Henry M, Ivanics T, Yeddula S, Collins K, Rizzari M et al. Incidence and Risk Factors for Fatal Graft-versus-host Disease After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2021; 105 (12): 2571–2578.
8. Скворцова ЮВ, Олисов ОД, Сюткин ВЕ, Коновалов ДМ, Чжао АВ. Кожная форма реакции «трансплантат против хозяина» у пациентки через 1 год после ортотопической трансплантации печени: описание случая и обзор литературы. *Трансплантология*. 2010; (1): 61–67. Skvortsova YuV, Olisov OD, Syutkin VE, Konovalov DM, Chzhao AV. Cutaneous graft-versus-host reaction in a female patient a year after orthotopic liver transplantation: a case report and a review of literature. *Transplantologiya*. 2010; 1: 61–67. (In Russ.). doi: 10.23873/2074-0506-2010-0-1-61-67.
9. Taylor AL, Gibbs P, Bradley JA. Acute graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within. *Am J Transplant*. 2004; 4 (4): 466–474.
10. Tian M, Lyu Y, Wang B, Liu C, Yu L, Shi JH et al. Diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease after liver transplantation: Report of six cases. *World J Clin Cases*. 2021; 9 (30): 9255–9268.
11. Sudhindran S, Taylor A, Delriviere L, Collins VP, Liu L, Taylor CJ et al. Treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation with basiliximab followed by bowel resection. *Am J Transplant*. 2003; 3 (8): 1024–1029.
12. Jacobs MT, Olson M, Ferreira BP, Jin R, Hachem R, Byers D et al. The use of ruxolitinib for acute graft-versus-host disease developing after solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2020; 20 (2): 589–592.
13. Auerbach JS, Schott CK. Solid-Organ Graft-Versus-Host Disease After Liver Transplant: A Case Report. *Crit Care Nurse*. 2016; 36 (3): e7–e11.
14. Elsiey H, Ibrahim A, Selim K, Al Sebayel M, Broering D, Al Hamoudi W et al. Graft-versus-Host Disease after Liver Transplantation: A Single-Center Case Series. *Ann Transplant*. 2015; 20: 397–401.
15. Ofosu A, Zabolotsky A, Rufail M, Spataro J, Civan J. Graft-versus-host disease, a rare complication after or-

- thotopic liver transplantation. *Clin Case Rep.* 2018; 6 (1): 238–239.
16. Qiu W, Lv GY, Jiang C, Zhang P, Sun XD, Shi XJ et al. Successful salvage treatment of acute graft-versus-host disease after liver transplantation by withdrawal of immunosuppression: a case report. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016; 20 (1): 38–43.
  17. Rogulj IM, Deeg J, Lee SJ. Acute graft versus host disease after orthotopic liver transplantation. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 50.
  18. Knox KS, Behnia M, Smith LR, Vance GH, Busk M, Cummings OW et al. Acute graft-versus-host disease of the lung after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8 (10): 968–971.
  19. Massey V, Martel V, Nguyen DK, Busque L, Chapdelaine H, Keezer MR. Acute central nervous system graft-versus-host-disease after liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2022; 70: 101521.
  20. Kreft A, Hippe K, Wagner-Drouet EM, Ries I, Kandulski A, Büttner-Herold M et al. An investigation of the diagnostic, predictive, and prognostic impacts of three colonic biopsy grading systems for acute graft versus host disease. *PLoS One.* 2021; 16 (8): e0256543.
  21. Wegner J, Weidenthaler-Barth B, Engelbert J, Knothe M, Braun C, Helbig D et al. Immunohistochemical markers for histopathological diagnosis and differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease. *Exp Dermatol.* 2021; 30 (12): 1814–1819.
  22. Perri R, Assi M, Talwalkar J, Heimbach J, Hogan W, Moore SB, Rosen CB. Graft vs host disease after liver transplantation: a new approach is needed. *Liver Transpl.* 2007; 13 (8): 1092–1099.
  23. Schulman JM, Yoon C, Schwarz J, Vagefi PA, Mully TW, Shinkai K. Absence of peripheral blood chimerism in graft-vs-host disease following orthotopic liver transplantation: case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2014; 53 (11): e492–498.
  24. Chinnakotla S, Smith DM, Domiati-Saad R, Agura ED, Watkins DL, Netto G et al. Acute graft-versus-host disease after liver transplantation: role of withdrawal of immunosuppression in therapeutic management. *Liver Transpl.* 2007; 13 (1): 157–161.
  25. Zhang MY, Zhao P, Zhang Y, Wang JS. Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PLoS One.* 2022; 17 (7): e0271979.
  26. Ricordi C, Tzakis AG, Zeevi A, Rybka WB, Demetris AJ, Fontes PA et al. Reversal of graft-versus-host disease with infusion of autologous bone marrow. *Cell Transplant.* 1994; 3 (2): 187–192.
  27. Kuball J, Theobald M, Ferreira EA, Hess G, Burg J, Maccagno G et al. Control of organ transplant-associated graft-versus-host disease by activated host lymphocyte infusions. *Transplantation.* 2004; 78 (12): 1774–1779.
  28. Cooper JP, Abkowitz JL. How I diagnose and treat acute graft-versus-host disease after solid organ transplantation. *Blood.* 2023 Mar 9; 141 (10): 1136–1146.
  29. Kim SJ, Park S, Rhu J, Kim JM, Choi GS, Joh JW. The clinical impact of donor against recipient HLA one way mismatch on the occurrence of graft versus host disease in liver transplantation. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 20337.
  30. Hiwarkar P, Shaw BE, Tredger JM, Brown NW, Kulkarni S, Saso R et al. Mycophenolic acid trough level monitoring: relevance in acute and chronic graft versus host disease and its relation with albumin. *Clin Transplant.* 2011; 25 (2): 222–227.
  31. Patra S, Vij M, Sukanya B, Kapoor D. Mycophenolate mofetil-induced colitis with graft versus host disease-like features in a liver transplant recipient. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012; 55 (4): 506–508.
  32. Papadimitriou JC, Cangro CB, Lustberg A, Khaled A, Nogueira J, Wiland A et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11 (4): 295–302.

Статья поступила в редакцию 18.04.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 18.04.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-50-56

## ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ

Т.Ю. Шелехова<sup>1</sup>, О.М. Цирульникова<sup>1, 2</sup>, И.А. Лазарева<sup>1</sup>, О.Е. Гичкун<sup>1, 2</sup>, Е.Е. Задябина<sup>3</sup>,  
А.А. Шитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

В статье представлен анализ литературы, посвященной физической реабилитации в трансплантологии. Отражены медико-социальные аспекты реабилитации и особенности физической реабилитации детей с трансплантированными органами. Отмечен рост количества реципиентов донорских органов, в том числе и детей. Изложена роль физической реабилитации в повышении адаптационных резервов организма на пред- и послеоперационном этапе, и улучшающемся качестве жизни.

*Ключевые слова:* трансплантология, дети, донорство органов, физическая реабилитация, физкультура, реабилитация, качество жизни.

## PHYSICAL REHABILITATION IN PEDIATRIC ORGAN RECIPIENTS

T.Yu. Shelekhova<sup>1</sup>, O.M. Tsirulnikova<sup>1, 2</sup>, I.A. Lazareva<sup>1</sup>, O.E. Gichkun<sup>1, 2</sup>, E.E. Zadyabina<sup>3</sup>,  
A.A. Shitova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

The paper analyzes the literature on physical rehabilitation in transplantology. The medical and social aspects of rehabilitation and peculiarities of physical rehabilitation in child organ recipients are reflected. A rise in the number of organ recipients, including children, is noted. The role of physical rehabilitation in increasing the body's adaptive reserves at the pre- and postoperative stage and improving the quality of life is described.

*Keywords:* transplantology, children, organ donation, physical rehabilitation, exercise, rehabilitation, quality of life.

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших направлений развития человеко-сберегающих высоких технологий наряду с геной инженерией и репродуктивной медициной является трансплантология. Благодаря разработке основных приемов хирургии эксплантации и пересадки, значительным успехам в разрешении про-

блемы преодоления тканевой совместимости, стало возможным лечить пациентов, ранее считавшихся обреченными.

Стратегия развития трансплантационной помощи в РФ до 2024 года определена в ведомственной целевой программе «Донорство и трансплантация органов в РФ» (далее – ВЦП), утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

**Для корреспонденции:** Шелехова Татьяна Юрьевна. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел. (926) 358-27-94. E-mail: shelekhova\_t\_yu@staff.sechenov.ru

**Corresponding author:** Tatiana Shelekhova. Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation. Phone: (926) 358-27-94. E-mail: shelekhova\_t\_yu@staff.sechenov.ru

Цель ВЦП – повышение доступности медицинской помощи методом трансплантации органов до 25,2 на 1 млн населения к 2024 году [1].

Согласно статистическим данным, в РФ наблюдается рост пациентов с трансплантированными органами (табл. 1) [2].

Отмечается очевидная положительная динамика в оказании трансплантационной помощи детям (табл. 2) [1]. Так, за 2021 год в РФ было выполнено 2318 пересадок органов (16,5 на 1 млн населения), из них 271 – детям [2]. При распределении донорских органов дети, состоящие в листах ожидания, имеют приоритет. Полностью решена проблема трансплантации печени детям, прекращена практика выезда за рубеж для детской трансплантации печени и для пациентов, страдающих терминальными заболеваниями почек. Операции выполняются всем выявленным и направленным в трансплантационные центры реципиентам.

Очевидным фактом, отрицательно влияющим на качество жизни как здоровых людей, так и лиц с трансплантированными органами, является низкая физическая активность [3]. Низкая физическая активность (ФА) является одним из ведущих факторов риска развития основных неинфекционных болезней,

таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет II типа и т. д. [4]. Именно на эти заболевания приходится высокий процент инвалидизации населения и летальных исходов. В исследованиях показано, что данные состояния часто являются побочными действиями иммуносупрессантов и глюкокортикостероидов, назначаемых после трансплантации, а также свидетельствуют о том, что низкий уровень ФА достоверно связан с рисками развития ССЗ и летального исхода у пациентов после трансплантации почки [5, 6]. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), ФА реципиентов печени должна рассматриваться как неотъемлемая часть лечения и реабилитации [7]. Таким образом, доказательная медицина имеет достаточно фактов в пользу того, что низкая ФА достоверно ухудшает качество жизни как здоровых людей, так и пациентов с различными заболеваниями, и тем более перенесших такие непростые операции, как трансплантация органов [8].

Постоянное совершенствование техники трансплантации, расширение показаний к хирургическому лечению пациентов, в т. ч. детей, с терминальными заболеваниями печени, почек, сердца, легких диктуют необходимость разработки новых и усовершенствованных

Таблица 1

### Количество выполненных операций по трансплантации органов в РФ в 2013–2021 гг.

#### Number of organ transplants performed in the Russian Federation in 2013–2021

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Всего пересажено органов	1400	1522	1485	1704	1896	2193	2427	1960	2318
Почка	935	1026	945	1084	1175	1361	1473	1124	1384
в т. ч. трупная	747	836	755	852	974	1161	1290	967	1183
от живого донора	188	190	190	232	201	200	183	157	201
Печень	273	302	325	378	438	505	584	559	618
в т. ч. трупная	154	176	192	229	307	341	437	390	455
от живого донора	119	126	133	149	131	164	147	169	163
Сердце	164	162	179	220	252	282	335	249	290
Поджелудочная железа	16	19	12	6	6	17	10	16	10
Легкие	10	12	24	16	25	25	23	9	13
Комплекс «сердце–легкие»	1	–	–	–	–	3	2	2	2
Тонкая кишка	1	1	–	–	–	–	–	1	1

Таблица 2

### Количество выполненных операций по трансплантации органов у детей в РФ в 2013–2021 гг.

#### Number of pediatric organ transplants performed in the Russian Federation in 2013–2021

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Всего пересажено органов	128	152	163	181	215	233	227	256	271
Почка	57	73	65	81	105	89	101	119	122
Печень	69	76	92	96	106	133	113	131	134
Сердце	2	3	6	2	3	9	11	6	15
Поджелудочная железа	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Легкие	–	–	–	2	1	2	2	–	–
Комплекс «сердце–легкие»	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Тонкая кишка	–	–	–	–	–	–	–	–	–

шенствования традиционных подходов медицинской реабилитации. Однако несмотря на актуальность проблемы, реабилитация у детей после трансплантации органов практически не разработана, отсутствуют клинические рекомендации по физической нагрузке, не сформированы критерии по дозированию и назначению физических нагрузок в разные сроки после операции.

## **МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ АСПЕКТ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ**

Медико-социальная реабилитация (медицинская, социальная, профессиональная) – это процесс профилактики пациентов комплексом медицинских мер, направленных на преодоление ограничений жизнедеятельности.

Медицинская реабилитация включает в себя лечебные мероприятия, направленные на восстановление здоровья больного. Социальная реабилитация направлена на развитие у пациента навыка к самостоятельному самообслуживанию. Профессиональная (производственная) реабилитация заключается в подготовке больного к труду и выходу на работу. Но главная задача обусловлена необходимой направленностью работы на виды или аспекты физической активности, которая включает в себя различные мероприятия по восстановлению работоспособности пациента, применение лечебной физической культуры (ЛФК), физических факторов мануальной и рефлексотерапии.

Необходимость первоочередной разработки программ физической реабилитации у детей определяется тем, что занятия физической культурой и спортом в детском возрасте, т. е. до окончания физического развития человека, способны значительно влиять на здоровье детей, улучшая психомоторное и физическое развитие [9].

Они способствуют укреплению здоровья, совершенствованию биологических механизмов защитно-приспособительных реакций, повышению неспецифической устойчивости к различным вредным влияниям окружающей среды [10]. Эти занятия должны осуществляться с учетом особенностей возрастного физического развития ребенка, его биологического возраста, уровня физической подготовленности [11]. На основании динамики возрастного развития в педиатрии принято делить детей на 5 групп, где в каждой возрастной категории есть свои особенности в системах: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной. Отличия между этими возрастными периодами иногда существенны, т. к. развитие человека в детском возрасте идет неравномерно, гетерохронно. В то же время известно, что дети, которым требуется пересадка органов, изначально отстают в физическом развитии, в уровне

физической подготовленности, у них имеются отклонения в состоянии здоровья и функциональном состоянии органов и систем, снижен уровень физической активности, имеются выраженная гиподинамия и гипокинезия [12]. Большинство детей имеют низкий уровень физической активности, после трансплантации почки или печени ведут в основном сидячий образ жизни, даже если они клинически стабильны и не имеют противопоказаний к выполнению физических упражнений. Такое отношение к двигательному режиму сохраняется даже спустя много лет после операции [13].

## **ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ**

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы и статей в периодических изданиях показывает, что физическая активность, назначаемая врачами-специалистами и проводимая специализированным персоналом (врачами по лечебной физкультуре, врачами по медицинской и физической реабилитации, инструкторами-методистами по ЛФК), способна улучшить как биологические параметры, так и физическое состояние реципиента донорского органа [9, 14]. Трансплантация солидных органов дает многим детям возможность вести нормальную жизнь. Но в то же время по мере увеличения выживаемости у этих пациентов растет риск развития заболеваний, ассоциированных с пожизненной медикаментозной терапией [15]. В частности, трансплантация печени может привести к повреждению почек, сахарному диабету, инфекционным заболеваниям, дефицитам или задержкам в детском развитии. Применение высоких доз кортикостероидов предрасполагает к развитию дефицита роста и минерализации костей, вызывая остеопороз у детей; более того, применение этих препаратов увеличивает риск развития гипертонии и сахарного диабета у детей [16]. Использование ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус) может вызвать хроническую почечную недостаточность, инфекции и желудочно-кишечные заболевания [17]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия значительно увеличивает риск возникновения рака кожи, мягких тканей, лимфомы, лейкемии и заболеваний других органов [18]. Исследования по трансплантации солидных органов показали, что эти дети имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, гипертрофии и/или дилатации левого желудочка сердца), ожирения, дислипидемии и сахарного диабета [19]. Применение иммуносупрессивных препаратов и кортикостероидов у детей с трансплантированной почкой может повысить риск инфекции, остеопороза

и вторичных злокачественных новообразований [20]. Ожидается, что трансплантация почки увеличит продолжительность жизни детей. Но тем не менее многие дети, получившие лечение с помощью трансплантации, не возвращаются к оптимальному состоянию здоровья и имеют низкую физическую активность. Например, после трансплантации почки у многих уменьшается физический компонент качества жизни при неизменном психологическом, а через тридцать лет после пересадки органа физический компонент качества жизни остается низким, что влияло на социализацию пациентов [9, 15].

Количество исследований, оценивающих эффективность физических упражнений после трансплантации, немногочисленно, при этом отмечается, что лечебная физкультура является эффективным методом уменьшения ограничений, связанных с физическими нагрузками [21].

Физическая активность (ФА) представляет действенный инструмент для предотвращения возникновения сердечно-сосудистых факторов риска, остеопороза, почечной недостаточности [22], она может восстановить как физические, функциональные, так и психологические способности [23]. Было продемонстрировано, что физическая активность безопасна, осуществима и эффективна для предотвращения снижения качества жизни у детей, перенесших трансплантацию [24]. Регулярная физическая активность, даже при незначительных нагрузках, может улучшить толерантность к физическим нагрузкам у детей с трансплантированной почкой или печенью, и следовательно, качество их жизни [25]. Из-за отсутствия достаточной физической активности многие пациенты с ХБП страдают от истощения мышечной массы, что может снижать их физическую активность [26]. В многолетнем исследовании (в течение 4 лет) сравнивали влияние двух программ ЛФК в двух группах среди пациентов на гемодиализе. Оценивали аэробную способность по модифицированному тесту Брюса на беговой дорожке и спироэргометрическому исследованию. Одна группа занималась ЛФК амбулаторно 3 раза в неделю в дни без диализа, а другая группа занималась в программе с велотренажером во время сеансов гемодиализа 3 раза в неделю. Через год и 4 года в обеих группах отмечалось значимое увеличение показателей аэробной выносливости и значительное улучшение общего самочувствия, что подтверждает пользу и необходимость физической активности у пациентов с ХБП [27]. Упражнения с сопротивлением могут увеличить мышечную силу, мышечную выносливость, как и вышеописанную толерантность к физической нагрузке при ХБП [27]. Например, тренировки с сопротивлением в течение 6 месяцев улучшают функцию и структуру скелетных мышц у пациентов, находящихся на диализе [26]. По данным биопсии мышц, отмечается увеличение

поперечного сечения мышечных волокон и образование новых мышечных волокон, а атрофированные волокна восстанавливаются, улучшается способность переносить  $O_2$ , и как следствие переносимость физических нагрузок, у пациентов, находящихся на диализе (ГД) [26].

Все это диктует необходимость изучения влияния физических нагрузок на организм детей с пересаженными органами, определение показаний, противопоказаний к занятиям лечебной и оздоровительной физической культурой, спортом, разработку и внедрение в клиническую практику индивидуальных программ физической реабилитации. Физическая активность должна стать важнейшей частью жизни ребенка-реципиента [28].

В настоящее время нет официальных клинических рекомендаций по медицинской реабилитации после трансплантации органов у детей. Восстановительные мероприятия описаны лишь в отдельных рекомендациях по трансплантации того или иного органа совместно для взрослых и детей [29].

В клинических рекомендациях «Трансплантация легких, трансплантация комплекса «сердце–легкие», наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного комплекса «сердце–легкие», отмирание и отторжение трансплантата легких, отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата», Z94.2, Z94.3, T86.3, T86.8 (взрослые, дети) рекомендуют строгое соблюдение личной гигиены, инфекционной безопасности, инструментально-лабораторного контроля, диеты, а также поддержание оптимального уровня физической активности [29]. Предлагают проведение дыхательной гимнастики реципиентам донорских легких в ранние сроки после трансплантации с целью улучшения функции внешнего дыхания с применением дыхательных тренажеров и без них [30], регулярные физические аэробные нагрузки для улучшения функции трансплантированных легких и в рамках общефизических оздоровительных мероприятий [31]. К противопоказаниям к физическим упражнениям авторы относят неблагоприятное течение послеоперационного периода, угрозу развития осложнений в результате проведения дыхательной гимнастики и/или другой физической активности.

После трансплантации сердца правильно построенная программа физической и психологической реабилитации способствует повышению приверженности к медикаментозному лечению и мероприятиям по изменению образа жизни, включающим диету, регулярные физические нагрузки и отказ от курения [21]. После определения индивидуальной переносимости физической нагрузки и оценки связанного с ней риска рекомендуется разработать программу, включающую регулярные аэробные физические нагрузки 3 раза в неделю продолжительностью мини-

мум по 30 мин. Пациентов с малоподвижным образом жизни следует активно стимулировать к началу выполнения физических упражнений с нагрузками малой и средней интенсивности [32]. Большое значение имеют рекомендации по применению программ физической реабилитации у пациентов после трансплантации сердца [33]. Реципиентам рекомендованы физические тренировки с аэробной нагрузкой, которые улучшают адаптацию к физическим нагрузкам и способствуют модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия [13]. Однако влияние физических тренировок на отдаленный прогноз и смертность у пациентов после трансплантации сердца не изучено.

Силовые физические упражнения (с отягощениями) являются частью комплексной терапии по профилактике потери минеральной плотности костной ткани и атрофии скелетной мускулатуры и рекомендованы пациентам с признаками снижения минеральной плотности костной ткани, а также с целью профилактики остеопороза и нежелательного действия на мышечную ткань препаратов глюкокортикоидов и такролимуса или циклоспорина [16].

Всемирные игры для лиц детского возраста после трансплантации являются уникальным событием в области медицины и спорта и подтверждают эффективность реабилитации. Вот некоторые наблюдения, наиболее ярко демонстрирующие достижения современной трансплантологии. Например, Kelly Young в возрасте 7,5 мес. перенесла трансплантацию печени по поводу атрезии желчных протоков. Впервые в возрасте 12 лет Келли выступила на Всемирных играх в 2007 г. (Таиланд) и выиграла 7 золотых медалей по плаванию. Затем в 2009 году (Австралия) – 5 золотых и 1 серебряная медаль; в 2011 г. (Швеция) – 6 золотых медалей и 1 серебряная медаль; в 2017 г. (Испания) – 4 золотые и 3 бронзовые медали по плаванию. Она признана выдающейся спортсменкой в младших возрастных категориях с 2007-го по 2015 год [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическая активность играет важную роль в формировании физического и психологического здоровья у детей [9, 10]. Занятия лечебной, оздоровительной физкультурой и спортом способствуют улучшению качества жизни, положительно влияют на снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с трансплантированными органами [13]. 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 [35]. Улучшение состояния пациентов после трансплантации органов, увеличение продолжительности жизни реципиен-

тов, ограничения в возможной трудовой активности, социальная недостаточность определяют необходимость [36] объединения усилий специалистов разного профиля в разработке и внедрении современных технологий медицинской реабилитации в стационарных и амбулаторно-поликлинических организациях, в которых физический аспект реабилитации является приоритетным.

Перед медицинским сообществом стоит задача создания оптимальных условий для организации и проведения мероприятий медицинской реабилитации детей с трансплантированными органами с целью восстановления их социального статуса и интеграции в жизнь общества, развития спорта и физкультуры лиц с пересаженными органами.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Ведомственная целевая программа «донорство и трансплантация органов в Российской Федерации»: региональный аспект. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (S): 6–7. Gautier SV, Khomyakov SM. Vedomstvennaya celevaya programma «donorstvo i transplantaciya organov v Rossijskoj Federacii»: regional'ny'j aspekt. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (S): 6–7.
2. 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. Gautier 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. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>.
3. 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 Jun; 44 (5): 1346–1350. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.123. PMID: 22664013.
4. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012 Jul 21; 380 (9838): 247–257. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1. PMID: 22818937.5.
5. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Jan; 10 (1): 12–17. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02882.x. Epub 2009 Dec 2. Erratum in: *Am J Transplant*. 2012 May; 12 (5): 1358. Baboolal, K [added]. PMID: 19958337.

6. *Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ.* Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2010 Apr 15; 89 (7): 851–857. doi: 10.1097/TP.0b013e3181caeead. PMID: 20048695.
7. Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени. *Journal of Hepatology. Русское издание.* 2016; 2 (2): 90–152; 64: 433–485. Klinicheskie rekomendatsii EASL: transplantatsiya pecheni. *Journal of Hepatology. Russkoe izdanie.* 2016; 2 (2): 90–152; 64: 433–485. [In Russ].
8. *Oja P, Bull FC, Fogelholm M, Martin BW.* Physical activity recommendations for health: what should Europe do? *BMC Public Health.* 2010 Jan 11; 10: 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-10>.
9. *Hamiwka LA, Cantell M, Crawford S, Clark CG.* Physical activity and health related quality of life in children following kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009; 13 (7): 861–867. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01195.x.
10. *Biddle SJ, Asare M.* Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *Br J Sports Med.* 2011; 45 (11): 886–895. doi: 10.1136/bjsports-2011-090185.
11. *Larouche R, Garriguet D, Gunnell KE, Goldfield GS, Tremblay MS.* Outdoor time, physical activity, sedentary time, and health indicators at ages 7 to 14: 2012/2013 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep.* 2016; 27 (9): 3–13.
12. *Kim JJ, Marks SD.* Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 (Suppl 1): 28–38. doi: 10.6061/clinics/2014(sup01)06. PMID: 24860856; PMCID: PMC3884158.
13. *Berben L, Engberg SJ, Rossmeissl A, Gordon EJ, Kugler C, Schmidt-Trucksäss A et al.* B-SERIOUS consortium. Correlates and Outcomes of Low Physical Activity Posttransplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2019 Apr; 103 (4): 679–688. doi: 10.1097/TP.0000000000002543. PMID: 30461720.
14. *Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S et al.* Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013 Mar 15; 95 (5): 679–687. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a3d3e. PMID: 23364480.
15. *Westphal Ladfors S, Bergdahl E, Hermannsson O, Kristjansson J, Linnér T, Brandström P et al.* Longitudinal Follow-Up on Cardiopulmonary Exercise Capacity Related to Cardio-Metabolic Risk Factors in Children With Renal Transplants. *Front Sports Act Living.* 2021 Aug 16; 3: 688383. doi: 10.3389/fspor.2021.688383. PMID: 34485901; PMCID: PMC8415396.
16. *Bechtold S, Putzker S, Birnbaum J, Schwarz HP, Netz H, Dalla Pozza R.* Impaired bone geometry after heart and heart-lung transplantation in childhood. *Transplantation.* 2010 Nov 15; 90 (9): 1006–1010. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f6300b. PMID: 20921936.
17. *Litwin M, Niemirska A.* Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (2): 203–216. doi: 10.1007/s00467-013-2500-1.
18. *Lowers S.* Physical Therapy Considerations for Outpatient Treatment, Pre- and Post-Transplant. Rehabilitation for Solid Organ Transplant. 2013. *Book Physical Therapy Considerations for Outpatient Treatment, Pre- and Post-Transplant. Rehabilitation for Solid Organ Transplant.* 2013 / Editor.
19. *LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE.* Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011 Mar; 15 (2): 128–141. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01434.x. PMID: 21309962.
20. *Dagher M, Ng VL, Carpenter A, Rankin S, De Angelis M, Avitzur Y et al.* Overweight, central obesity, and cardiometabolic risk factors in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Mar; 19 (2): 175–181. doi: 10.1111/petr.12425. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25581506.
21. *Deliva RD, Hassall A, Manliot C, Solomon M, McCrindle BW, Dipchand AI.* Effects of an acute, outpatient physiotherapy exercise program following pediatric heart or lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012 Dec; 16 (8): 879–886. doi: 10.1111/petr.12003. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23050737.
22. *Wolf MF, George RP, Warshaw B, Wang E, Greenbaum LA.* Physical Activity and Kidney Injury in Pediatric and Young Adult Kidney Transplant Recipients. *J Pediatr.* 2016; 179: 90–95.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.079.
23. *Schulz KH, Wein C, Boeck A, Rogiers X, Burdelski M.* Cognitive performance of children who have undergone liver transplantation. *Transplantation.* 2003 Apr 27; 75 (8): 1236–1240. doi: 10.1097/01.TP.0000062843.10397.32. PMID: 12717209.
24. *Thorsteinsdottir H, Diseth TH, Lie A, Tangeraas T, Matthews I, Åsberg A et al.* Small effort, high impact: Focus on physical activity improves oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ), quality of life, and mental health after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018 Jun 19: e13242. doi: 10.1111/petr.13242. Epub ahead of print. PMID: 29921004.
25. *Krasnoff JB, Mathias R, Rosenthal P, Painter PL.* The comprehensive assessment of physical fitness in children following kidney and liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 82 (2): 211–217. doi: 10.1097/01.tp.0000226160.40527.5f.
26. *Clapp EL, Bevington A, Smith AC.* Exercise for children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27 (2): 165–172. doi: 10.1007/s00467-010-1753-1.
27. *Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A, Tourkantonis A.* Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin Nephrol.* 2004 May; 61 Suppl 1: S31–S38. PMID: 15233245.
28. *Lui S, de Souza A, Sharma A, Fairbairn J, Schreiber R, Armstrong K et al.* Physical activity and its correlates in a pediatric solid-organ transplant population. *Pediatr Transplant.* 2020 Aug; 24 (5): e13745. doi: 10.1111/petr.13745. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32525279.
29. Клинические рекомендации «Трансплантация легких, трансплантация комплекса «сердце–легкие», наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного комплекса «сердце–легкие»,

- отмирание и отторжение трансплантата легких, отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата» (взрослые, дети). Российское трансплантологическое общество. М., 2020; 113. Klinicheskie rekomendacii «Transplantaciya legkih, transplantaciya kompleksa «serdce–legkie», nalichie transplantirovannogo legkogo, nalichie transplantirovannogo kompleksa «serdce–legkie», otmiranie i ottorzhenie transplantata legkih, otmiranie i ottorzhenie serdechno-legochnogo transplantata» (vzroslye, deti). Rossijskoe transplantologicheskoe obshchestvo. M., 2020; 113. [In Russ].
30. Langer D, Burtin C, Schepers L, Ivanova A, Verleden G, Decramer M et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012 Jun; 12 (6): 1584–1592. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04000.x. Epub 2012 Mar 5. PMID: 22390625.
  31. Walsh JR, Chambers DC, Davis RJ, Morris NR, Seale HE, Yerkovich ST et al. Impaired exercise capacity after lung transplantation is related to delayed recovery of muscle strength. *Clin Transplant*. 2013 Jul-Aug; 27 (4): E504–E511. doi: 10.1111/ctr.12163. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23815281.
  32. Janaudis-Ferreira T, Mathur S, Deliva R, Howes N, Patterson C, Râkel A et al. Exercise for Solid Organ Transplant Candidates and Recipients: A Joint Position Statement of the Canadian Society of Transplantation and CAN-RESTORE. *Transplantation*. 2019 Sep; 103 (9): e220–e238. doi: 10.1097/TP.0000000000002806.
  33. Сумин АН. Физическая реабилитация пациентов, перенесших трансплантацию сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017; 16 (3): 159–167. Sumin A. Physical rehabilitation of patients after heart transplantation. *Russian Heart Journal*. 2017; 16 (3): 159–167. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18087/rhj.2017.3.2321.
  34. Шелехова ТЮ, Ачкасов ЕЕ, Цирульников ОМ, Заворова ВА, Шульц ИМ, Ахмадзай РЛ. Спорт для пациентов с трансплантированными органами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (3): 6–12. Shelekhova TYu, Achkasov EE, Tsirolnikova OM, Zaborova VA, Shults IM, Ahmadzai RL. Sports for patients with transplanted organs. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (3): 6–12. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-3-6-12>.
  35. Шелехова ТЮ, Ачкасов ЕЕ, Лазарева ИА, Крумкачева ЮА, Сунгатулина АА, Гомье СВ. Оценка качества жизни реципиентов органов по итогам проведения Первых Российских трансплантационных игр. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (1): 62–67. Shelekhova TYu, Achkasov EE, Lazareva IA, Krumkacheva YuA, Sungatulina AA, Gauthier SV. Assessment of the quality of life of organ recipients based on the results of the First Russian transplant games. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 62–67. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-62-67>.
  36. Власова-Розанская ЕВ. Экспертно-реабилитационная помощь пациентам после трансплантации органов. *Здравоохранение (Минск)*. 2016; 11: 10–17. Vlasova-Rozanskaya EV. Ekspertno-rehabilitatsionnaya pomoshch' pacientam posle transplantacii organov. *Zdravooohranenie (Minsk)*. 2016; 11: 10–17. [In Russ].
- Статья поступила в редакцию 30.05.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 30.05.2023*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНЦИОННОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ КАМНЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ. НАДЕЖДА ИЛИ РАЗОЧАРОВАНИЕ?

С.В. Попов<sup>1</sup>, Р.Г. Гусейнов<sup>1, 3</sup>, И.А. Милосердов<sup>2</sup>, Ю.В. Кисиль<sup>1</sup>, Д.А. Сайдулаев<sup>2</sup>,  
С.В. Садовников<sup>2</sup>, К.В. Сивак<sup>1</sup>, Н.С. Буненков<sup>1, 4, 5</sup>, В.В. Перепелица<sup>1</sup>, Т.А. Лелявина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Нефролитиаз почечного трансплантата является важной медико-социальной проблемой. Наличие конкрементов может длительное время не проявляться клинически вследствие особенностей оперативного пособия при трансплантации органа. Развитие хронической инфекции мочевыводящих путей и ухудшение функциональной способности почечного трансплантата при наличии камней может приводить к его гибели, что несет непосредственную угрозу жизни пациента. В существующих российских руководствах по лечению мочекаменной болезни на сегодняшний день отсутствует четкая стратегия ведения больных с пересаженной почкой. **Цель:** систематизировать литературные данные по анализу результатов выполнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) и других методов у пациентов с наличием камней трансплантированной почки. **Результаты.** Было отобрано 35 публикаций по теме исследования. Обобщены сведения о различных вариантах терапии пациентов с конкрементами в трансплантате почки: эндоурологический подход, ДУВЛ, перкутанная (чрескожная) нефролитотрипсия (ПНЛТ), открытое хирургическое лечение (нефростомия, пиелолитотомия). Приведен современный зарубежный алгоритм тактики ведения пациентов с камнями в трансплантированной почке в зависимости от выраженности обструкции с сепсисом и размера конкремента. **Заключение.** 1. Наличие конкрементов в почечном трансплантате является клинической ситуацией, которая требует хирургического лечения. 2. В клинической практике могут быть использованы разные методы лечения: открытое вмешательство, ДУВЛ, ПНЛТ, ретроградные трансуретральные манипуляции. 3. В большинстве случаев тактика ведения пациентов определяется клинической картиной (наличие/отсутствие обструкции) и размерами конкремента. 4. Применение ДУВЛ как наиболее часто используемого метода свидетельствует о его эффективности и малотравматичности.

*Ключевые слова:* трансплантат, нефролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, уретероскопия, перкутанная нефролитотрипсия.

**Для корреспонденции:** Лелявина Татьяна Александровна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

**Corresponding author:** Tatiana Lelyavina. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

# EFFICACY OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY FOR POST-TRANSPLANT KIDNEY STONES. HOPE OR DISAPPOINTMENT?

S.V. Popov<sup>1</sup>, R.G. Huseynov<sup>1, 3</sup>, I.A. Miloserdov<sup>2</sup>, Yu.V. Kisil<sup>1</sup>, D.A. Saydulaev<sup>2</sup>, S.V. Sadovnikov<sup>2</sup>, K.V. Sivak<sup>1</sup>, N.S. Bunenkov<sup>1, 4, 5</sup>, V.V. Perepelitsa<sup>1</sup>, T.A. Lelyavina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Nephrolithiasis in a transplanted kidney is an important medical and social problem. The presence of renal calculi may not manifest clinically for a long time due to the peculiarities of the surgical intervention during organ transplantation. Development of chronic urinary tract infection and deterioration of the functional ability of the renal transplant in the presence of kidney stones can lead to graft death, which is an immediate threat to the patient's life. Existing Russian guidelines on the treatment of urolithiasis currently lack a clear strategy for the management of kidney transplant recipients. **Objective:** to systematize literature data on analysis of the outcomes of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and other methods in patients with post-transplant kidney stones. **Results.** Thirty-five publications on the research topic were selected. We summarized the information on various therapy options for patients with stones in transplanted kidney: endourological approach, ESWL, percutaneous nephrolithotripsy (PCNL), open surgical treatment (nephrostomy, pyelolithotomy). A modern foreign algorithm for the management of patients with post-transplant kidney stones depending on the severity of obstruction with sepsis and the size of the renal calculi is presented. **Conclusion.** 1. The presence of stones in a kidney graft is a clinical situation that requires surgical treatment. 2. In clinical practice, different methods of treatment can be used, such as open intervention, ESWL, PCNL, retrograde transurethral manipulations. 3. In most cases, patient management tactics depend on the clinical picture (presence/absence of obstruction) and the size of the calculi. 4. The use of ESWL, as the most frequently used method, testifies to its efficiency and low-traumatic effect.

*Keywords:* graft, nephrolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, ureteroscopy, percutaneous nephrolithotripsy.

## ВВЕДЕНИЕ

Камнеобразование в пересаженной почке является одним из возможных осложнений трансплантации и может приводить к развитию хронического пиелонефрита, гидронефроза, анурии, нарушению функции трансплантата и его потере [1, 2]. Зарубежными исследователями отмечено, что в 0,2–5,7% случаев после пересадки почки в ней верифицируются конкременты. Анализ ретроспективного исследования отечественных авторов (1024 наблюдений за почечными трансплантатами) свидетельствует о регистрации конкрементов в 1,4% случаях [3, 4]. K. Abbott et al. на основании данных крупного исследования (1994–1998 гг.) по изучению распространенности нефролитиаза у реципиентов почечного трансплантата с участием 42 000 больных выявили тенденцию к более частому развитию этого осложнения среди женщин [5].

Данные метаанализа W. Cheungpasitporn et al. свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве случаев основой камней являются соли кальция

(оксалат и фосфат) [6, 7]. Частота встречаемости уролитов находится в пределах 0,2–10% [8].

По мнению ряда исследователей, конкременты чаще возникают в течение первого года после трансплантации, однако описан случай, где период времени от трансплантации до образования камней составил 17 лет. Нефролитиаз, выявленный во время трансплантации, отражает случаи донорского нефролитиаза и составляет около 7% от всех случаев обнаружения камней в пересаженной почке [9].

Пациенты с почечным трансплантатом и нефролитиазом нуждаются в повышенном внимании ввиду изменения у них функции почек и почечной иннервации. Выжидательная консервативная тактика ведения пациентов, у которых размеры конкрементов в трансплантате не превышают 4–6 мм, предполагает строгое клиническое, рентгенологическое и лабораторное наблюдение [7–9]. Возможные варианты терапии включают эндоурологический подход, дистанционную ударно-волновую литоприсию (ДУВЛ), перкутанную (чрескожную) нефролитотрипсию (ПНЛТ) и открытое хирургическое лечение (нефростомия,

пиелолитотомия) [10]. В существующих российских руководствах по лечению мочекаменной болезни нет четкой стратегии ведения больных с пересаженной почкой [12], поэтому актуальной задачей является анализ российского и зарубежного опыта применения различных подходов к терапии таких пациентов, что и послужило основанием для выполнения данного обзора литературы.

**Цель работы** – провести систематизацию литературных данных по вопросу выполнения ДУВЛ и других методов лечения при камнях трансплантационной почки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск медицинской литературы с использованием информационно-аналитических баз данных Cochrane, Medline (входит в состав поисковой системы PubMed), elibrary по текстовым поисковым запросам «трансплантация почки», «камни после трансплантации почки», «ударно-волновая терапия после трансплантации почки», «ДУВЛ после трансплантации почки» (kidney transplantation, stones in transplanted kidney, extracorporeal shock wave lithotripsy of transplanted kidney, ESWL of transplanted kidney). Найденные литературные источники включали в дальнейший анализ согласно следующим критериям: дата публикации – с 2000-го по 2022 год; тип публикации (в порядке убывания значимости): метаанализы, систематические обзоры, результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований, данные регистров. Всего по результатам поиска было отобрано 35 публикаций, соответствующих критериям включения, которые были использованы в анализе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе источников, которые были отобраны для написания обзора, первоначально нами были рассмотрены работы, которые подтверждали факт того, что открытое хирургическое вмешательство в данной клинической ситуации исследователями рассматривается как крайняя мера вследствие сложности и травматичности [10–13]. Другие подходы к ведению таких пациентов (эндоурологический, перкутанная (чрескожная) нефролитотрипсия (ПНЛТ) реже рассматривались авторами при выборе метода лечения камней почечного трансплантата [14–16]. Метод ДУВЛ, как наиболее часто используемый в клинической практике, позволяет проводить неинвазивное вмешательство, не требующее общей анестезии. Использование ДУВЛ в клинической практике свидетельствует о распространенности и востребованности его применения, в том числе и у особой категории больных с конкрементами почечного трансплантата [17–19]. Так, в исследовании 2006–2009 гг., выполненном на базе Московского областного на-

учно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского, ДУВЛ (32 сеанса) была проведена у 14 пациентов с мочекаменной болезнью (размеры камней варьировали от 8 до 15 мм) пересаженной почки (срок после трансплантации от 6 месяцев до 2 лет). Оценка функционального состояния трансплантата по данным лабораторных методов исследования подтверждала целесообразность проведения ДУВЛ под ультразвуковым наведением на конкремент у данной категории пациентов с целью предотвращения развития осложнений [20].

Исследования отечественных ученых подтвердили факт того, что ДУВЛ относится к малотравматичной процедуре и не сопровождается развитием побочных эффектов. У 8 пациентов было выполнено 17 сеансов литотрипсии. У каждого пациента их было 2, у одного – 3. Камни отходили в течение 1–2 недель. Побочных реакций зафиксировано не было. Эффективность от применяемого метода была зарегистрирована у всех пациентов в 100% случаев [3].

Эффективность ДУВЛ в зависимости от размеров конкрементов, их локализации и количества изучена в работе испанских исследователей под руководством F. Millán Rodríguez. Они проанализировали когорту пациентов с почечным трансплантатом, в которой в 60% случаев камни были множественными, у 53% больных локализовались в мочеточнике (мочеточниково-пузырный анастомоз), а у 13% больных – в мочевом пузыре. Авторы выявили, что наилучшие результаты были достигнуты при одиночном камне, размером до 13 мм, локализованном в нижнем отделе мочеточника [21].

H. Klingler et al. при анализе данных 19 пациентов также отметили эффективность ДУВЛ при размере конкремента от 5 до 15 мм. В случае если диаметр конкремента превышал 15 мм, рекомендовано было выполнение ПНЛТ либо ретроградной уретеролитотрипсии [22]. Такой же подход к тактике ведения реципиентов с конкрементами в почечном трансплантате был продемонстрирован S.D. Li et al. в выполненном ими ретроспективном анализе данных за период 1979–2009 гг. [4]. В обзоре, проведенном B. Challacombe et al., описаны 13 пациентов, которым была выполнена ДУВЛ, причем восьми больным потребовалось несколько сеансов, а двум – проведение дополнительной уретероскопии [23].

В исследовании H. Yuan et al. у 4 из 5 пациентов проводили дополнительные сеансы ДУВЛ, причем авторы отметили, что из-за эктопического расположения почечного трансплантата кости таза могут препятствовать визуализации камней и снижать эффективность этой лечебной процедуры [24].

Опубликовано несколько работ, в которых ПНЛТ и антеградные эндоурологические манипуляции рекомендуются как наиболее эффективные методы

лечения нефролитиаза у реципиентов почечного трансплантата независимо от размера конкремента и его локализации. Так, зарубежные исследователи в своей работе обобщили данные результатов выполнения ПНЛТ (4760). Клинические ситуации, рассматриваемые авторами, включали больных с коралловидными конкрементами (1240), камнями мочеточника (85), трансплантированными почками (14). Изучение данных пациентов с конкрементами в трансплантированных почках демонстрировало положительный эффект в 89% случаев [25]. В 2013 году исследователи Z. Ji et al. сообщили о высокой эффективности минимально инвазивной перкутанной лазерной нефролитотрипсии у 11 больных с почечным трансплантатом [26].

Следует отметить работы, в которых приводятся хорошие результаты лечения конкрементов трансплантата путем выполнения ретроградных уретероскопий – в частности, исследование A. Basiri et al. [27]. E. Nuams et al. сообщили о своем опыте с 12 пациентами, пролеченными исключительно с помощью уретероскопического вмешательства, у семи человек ретроградным доступом и у пяти – антеградным доступом; при этом у 11 из 12 пациентов путем данного оперативного вмешательства было достигнуто полное удаление камня [28]. J. Branchereau et al. провели ретроспективный обзор 95 пациентов с камнеобразованием трансплантата, проходивших лечение в 11 центрах трансплантации почек, расположенных в разных европейских странах. Уретероскопия была выполнена у 26% пациентов с камнем диаметром 6–24 мм, при этом потери трансплантата или летальных исходов не было зарегистрировано при среднем периоде наблюдения 72 месяца [11].

В 2019 г. M. Sarier et al. сообщили об использовании минимально инвазивного хирургического лечения литиаза аллотрансплантата у 22 пациентов, включая гибкую и полужесткую уретероскопию и ПНЛТ, без развития серьезных послеоперационных осложнений и с полным удалением камней в 89% случаев [29].

В работе R. Gerber et al. обобщены данные о 2652 пациентах (период наблюдения 2009–2020 гг.), у 18 из которых была проведена уретероскопия по поводу конкрементов трансплантированной почки или мочеточника; большинство процедур было выполнено с использованием ретроградного доступа. У 16 из 18 пациентов оказалось достаточно одной процедуры для полной элиминации конкремента [30].

В 2021 г. R. Boissier et al. выполнили ретроспективный анализ 37 исследований с участием 553 пациентов, которым было произведено 20 антеградных уретероскопий, 154 ретроградные уретероскопии, 118 ПНЛТ, 25 открытых оперативных вмешательств и 155 ДУВЛ; в 140 случаях проводилось консервативное ведение больных. Исследователями было

отмечено, что частота отсутствия конкрементов в почечном трансплантате после процедуры составила: для открытых вмешательств – 96%, для антеградной уретероскопии – 95%, для ПНЛТ – 86%, для ретроградной уретероскопии – 81%, для ДУВЛ – 75% [31].

В публикации 2018 г., описывающей более чем 30-летний опыт лечения камней после трансплантации почки на основании данных 29 исследований, в которые были включены 42 096 пациентов, частота использованных подходов к лечению составила: ДУВЛ – 43,1%, активное наблюдение – 25,4%, ретроградная уретероскопия – 17,6%, антеградная уретероскопия – 3,9%, ПНЛТ – 3,9%, открытые оперативные вмешательства – 3,9%, ощелачивание мочи – 2,0% [32].

В работе X. Li et al. обобщены результаты 29 исследований, посвященных ведению пациентов с конкрементами в почечном трансплантате; выбор лечебной тактики определялся клиникой, локализацией и размерами конкрементов. Авторы пришли к выводу о том, что оптимальным является использование минимально инвазивных процедур, причем с целью повышения эффективности лечения и ускорения процессов восстановления в послеоперационном периоде возможно использование двух и более таких процедур [10].

## ОБСУЖДЕНИЕ

К образованию камней в трансплантате может привести целый ряд причин, в частности, нарушение функции щитовидной железы (дисбаланс гормонов  $T_3$ ,  $T_4$ ), обструкция мочеточника, сопровождающаяся застоем мочи, наличие инородного тела (например, нерассасывающийся шовный материал), метаболические нарушения (подагра, гиперурикемия и др.) [12]. Постоянный прием таких лекарственных препаратов, как иммунодепрессанты, способствует повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, что также может способствовать образованию камней. Некоторыми исследователями отмечена связь между образованием камней после проведения трансплантации почки с возрастом, полом, курением табака у доноров и реципиентов [33, 34].

Следует отметить изменение тактики лечения пациентов с конкрементами в трансплантате. Первоначально при бессимптомном течении патологического процесса предпочтение отдавали консервативному ведению таких пациентов, включающему в себя динамическое наблюдение и ультразвуковое исследование почек. Позднее оптимальным было признано удаление камней из пересаженной почки даже при отсутствии клинической симптоматики у реципиента. Приверженцы данного подхода объясняют его перспективность неуклонным ухудшением функции пересаженной почки и развитием хрониче-

ской инфекции мочевыводящих путей в присутствии конкрементов, что в итоге грозит гибелью трансплантата [35].

Определение подхода к тактике оперативного лечения является сложной задачей, поскольку необходимо учитывать множество факторов: полиэтиологичность патологии, сопутствующие изменения ткани трансплантата, проводимую терапию и др.

Первоначально популярны были открытые методики (нефростомия, пиелолитотомия); однако следует подчеркнуть, что открытое хирургическое вмешательство имеет ряд недостатков: препарирование почки и мочеточника является сложной задачей из-за особенностей их топографии, возможны послеоперационные осложнения (инфекция, формирование свищей, болевой синдром и др.) [11, 13]. Кроме того, выполнение открытого хирургического вмешательства может быть ассоциировано с развитием выраженного рубцово-спаечного процесса вокруг пересаженной почки.

Применение ДУВЛ (в качестве как монотерапии, так и комбинированного лечения) в клинической практике оправдано и эффективно при камнях почек и мочеточников размером до 1,5 см. При конкрементах

диаметром более 1,5 см, как правило, данную методику сочетают с катетеризацией почки, установкой внутреннего стента или (реже) чрескожной пункционной нефростомы (рис.) [12].

## ВЫВОДЫ

1. Наличие конкрементов в почечном трансплантате является клинической ситуацией, которая требует хирургического лечения.
2. В клинической практике могут быть использованы разные методы лечения: открытое вмешательство, ДУВЛ, ПНЛТ, ретроградные трансуретральные манипуляции.
3. В большинстве случаев тактика ведения пациентов определяется клинической картиной (наличие/отсутствие обструкции) и размерами конкремента.
4. Применение ДУВЛ как наиболее часто используемого метода свидетельствует о его эффективности и малотравматичности.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

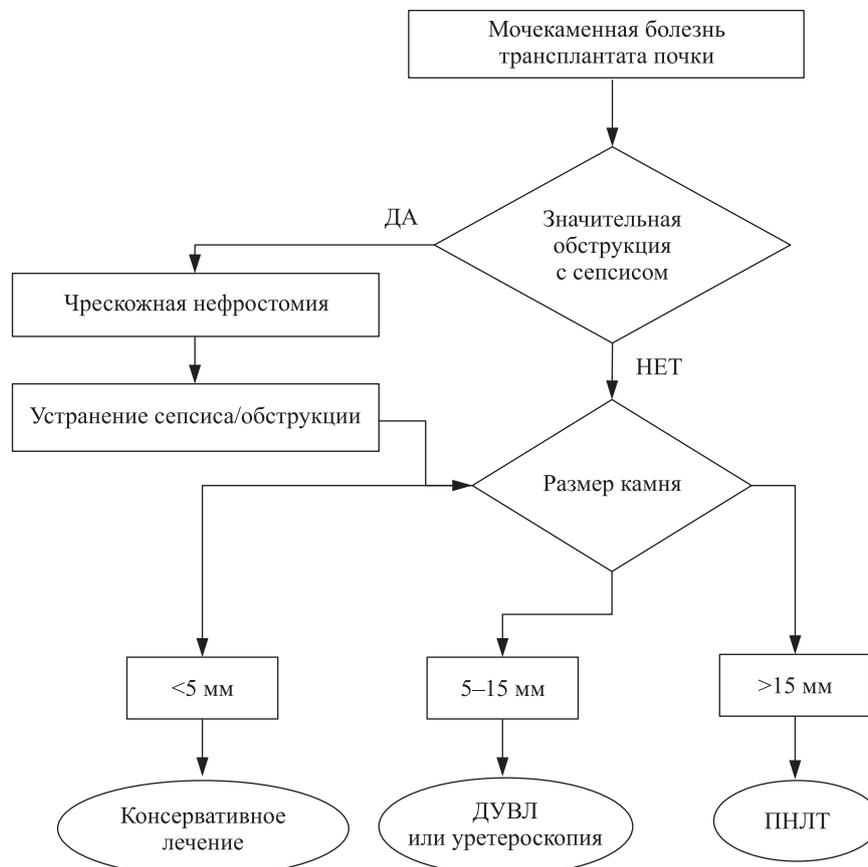


Рис. Алгоритм тактики ведения пациентов с камнями в трансплантированной почке (Адаптировано из А. Mohammadi, 2021 г. [12]). ДУВЛ – дистанционная ударно-волновая литотрипсия; ПНЛТ – перкутанная нефролитотрипсия

Fig. Flowchart of management of kidney transplant recipients with kidney stones (Adapted from Mohammadi, 2021 [12]). ДУВЛ – extracorporeal shock wave lithotripsy; ПНЛТ – percutaneous nephrolithotripsy

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Palazzo S, Colamonico O, Forte S, Matera M, Lucarelli G, Dittono P et al. Experience of percutaneous access under ultrasound guidance in renal transplant patients with allograft lithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2016; 88 (4): 337–340. doi: 10.4081/aiua.2016.4.337.
- Markić D, Krpina K, Ahel J, Gršković A, Španjol J, Rubinić N et al. Treatment of Kidney Stone in a Kidney-Transplanted Patient with Mini-Percutaneous Laser Lithotripsy: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial*. 2016; 6 (1): 26–31. doi: 10.1159/000444251.
- Лопаткин НА, Трапезникова МФ, Перлин ДВ. Урологические осложнения при трансплантации почки. М., 2004: 174–190. Lopatkin NA, Trapeznikova MF, Perlin DV. Urologicheskie oslozhneniya pri transplantatsii pochki. М., 2004: 174–190.
- Li SD, Wang QT, Chen WG. Treatment of urinary lithiasis following kidney transplantation with extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Chinese Medical Journal*. 2011; 124 (9): 1431–1434.
- Abbott KC, Schenkman N, Swanson SJ, Agodoa LY. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003; 3 (4): 465–470. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00080.x.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Kittanamongkolchai W, Jaffer Sathick JJ, Dhondup T, Erickson SB. Incidence of kidney stones in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 2016; 6 (4): 790–797. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.790.
- Santillán D, Scherňuk Schroh JC, Gutierrez PA, Thomas F, Tirapegui FI, Moldes J et al. Case Report: Mini-endoscopic combined intrarenal surgery in an en-bloc kidney transplant. *Afr J Urol*. 2021; 27 (1): 147. doi: 10.1186/s12301-021-00249-4.
- Kim H, Cheigh JS, Ham HW. Urinary stones following renal transplantation. *Korean J Intern Med*. 2001; 16 (2): 118–122. doi: 10.3904/kjim.2001.16.2.118.
- Bolen E, Stern K, Humphreys M, Brady A, Leavitt T, Zhang N, Keddis M. Urine metabolic risk factors and outcomes of patients with kidney transplant nephrolithiasis. *Clinical Kidney Journal*. 2021; 15 (3): 500–506. doi: 10.1093/ckj/sfab208.
- Li X, Li B, Meng Y, Yang L, Wu G, Jing H et al. Treatment of recurrent renal transplant lithiasis: analysis of our experience and review of the relevant literature. *BMC Nephrol*. 2020; 21 (1): 238. doi: 10.1186/s12882-020-01896-5.
- Branchereau J, Timsit MO, Neuzillet Y, Bessède T, Thuret R, Gigante M et al. Management of renal transplant urolithiasis: A multicentre study by the French Urology Association Transplantation Committee. *World J Urol*. 2018; 36 (1): 105–109. doi: 10.1007/s00345-017-2103-8.
- Mohammadi A, Nikoobakht MR, Hosseini SR. Urolithiasis in Renal Transplantation Patients: An Update of the Literature. *Translational Research in Urology*. 2021; 3 (4): 149–153. doi: 10.22034/TRU.2021.305308.1081.
- Geraghty R, Wood K, Sayer JA. Calcium oxalate crystal deposition in the kidney: identification, causes and consequences. *Urolithiasis*. 2020; 48 (5): 377–384. doi: 10.1007/s00240-020-01202-w.
- Eslahi A, Salehipour M, Hosseini MM, Ahmed F, Hosseini SH, Ghafari S. Mini-percutaneous nephrolithotomy via ultrasound guidance in transplanted kidney: a report of two cases. *Pan Afr Med J*. 2022; 41: 333. doi: 10.11604/pamj.2022.41.333.33169.
- He Z, Li X, Chen L, Zeng G, Yuan J. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for upper urinary tract calculi in transplanted kidneys. *BJU Int*. 2007; 99 (6): 1467–1471. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06768.x.
- Kadlec AO, Ross MJ, Milner JE. Mini-percutaneous nephrolithotomy with ureteral access sheath in a transplanted kidney: case report and literature review. *Urol Int*. 2013; 91 (2): 236–238. doi: 10.1159/000343987.
- Garg M, Johnson H, Lee SM, Rai BP, Somani B, Philip J. Role of Hounsfield Unit in Predicting Outcomes of Shock Wave Lithotripsy for Renal Calculi: Outcomes of a Systematic Review. *Current Urology Reports*. 2023; 24 (4): 173–185. doi: 10.1007/s11934-023-01145-w.
- Serrell EC, Best SL. Imaging in stone diagnosis and surgical planning. *Current Opinion in Urology*. 2022; 32 (4): 397–404. doi: 10.1097/MOU.0000000000001002.
- Elbaset MA, Taha DE, Anas M, Abouelkheir RT, Edwan M, Abdullateef M et al. Optimization of shock-wave lithotripsy use for single medium sized hard renal stone with stone density  $\geq 1000$  HU. A prospective study. *World J Urol*. 2022; 40 (1): 243–250. doi: 10.1007/s00345-021-03807-1.
- Лубенников АЕ, Трушкин РН, Артюхина ЛЮ. Нefролитиаз у реципиентов почечного трансплантата. *Клиническая нефрология*. 2016; (3–4): 69–74. Lubenikov AE, Trushkin RN, Artyukhina LYu. Nefrolitiaz u retsipientov pochechnogo transplantata. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; (3–4): 69–74.
- Millán Rodríguez F, González de Chaves E, Rousaud Barón F, Izquierdo Latorre F, Rousaud Barón A. Treatment of urinary calculi in transplanted kidney with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Arch Esp Urol*. 2003; 56 (7): 793–798.
- Klingler HC, Kramer G, Lodde M, Marberger M. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology*. 2002; 59 (3): 344–348. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01575-8.
- Challacombe B, Dasgupta P, Tiptaft R, Glass J, Koffman G, Goldsmith D, Khan MS. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int*. 2005; 96 (3): 385–389. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05636.x.
- Yuan HJ, Yang DD, Cui YS, Men CP, Gao ZL, Shi L, Wu JT. Minimally invasive treatment of renal transplant nephrolithiasis. *World J Urol*. 2015; 33 (12): 2079–2085. doi: 10.1007/s00345-015-1549-9.
- Li X, He Z, Wu K, Li SK, Zeng G, Yuan J et al. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: the Guangzhou experience. *J Endourol*. 2009; 23 (10): 1693–1697. doi: 10.1089/end.2009.1537.
- Ji ZG, Tian Y, Chen YQ, Liu Z, Lin J, Wang JM et al. A Retrospective Study of minipercutaneous laser lithotripsy for treatment of allograft kidney Lithiasis Obst-

- ruction. *Transpl Proc.* 2013; 45 (9): 3298–3301. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.007.
27. Basiri A, Nikoobakht MR, Simforoosh N, Hosseini Moghaddam SM. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40 (1): 53–56. doi: 10.1080/00365590510007838.
  28. Hyams E, Marien T, Bruhn A, Quirouet A, Andonian S, Shah O, Matlaga B. Ureteroscopy for transplant lithiasis. *J Endourol.* 2012; 26 (7): 819–822. doi: 10.1089/end.2011.0495.
  29. Sarier M, Duman I, Yuksel Y, Tekin S, Demir M, Arslan F et al. Results of minimally invasive surgical treatment of allograft lithiasis in liver donor renal transplant recipients: A single center experience of 3758 renal transplantations. *Urolithiasis.* 2019; 47 (3): 273–278. doi: 10.1007/s00240-018-1051-0.
  30. Gerber RC, Best SL, Hedican SP, Nakada SY. Flexible Ureteroscopy as the New Standard for the Management of Renal Transplant Urolithiasis <15 mm: A Single-Center Experience. *Journal of Endourology.* 2021 Oct; 35 (10): 1443–1447. doi: 10.1089/end.2020.0473.
  31. Boissier R, Rodriguez-Faba O, Zakri RH, Hevia V, Budde K, Figueiredo A et al. Evaluation of the Effectiveness of Interventions on Nephrolithiasis in Transplanted Kidney. *Eur Urol Focus.* 2023 May; 9(3): 491–499. doi: 10.1016/j.euf.2022.11.019.
  32. Emiliani E, Subiela JD, Regis F, Angerri O, Palou J. Over 30-yr experience on the management of graft stones after renal transplantation. *Eur Urol Focus.* 2018; 4 (2): 169–174. doi: 10.1016/j.euf.2018.06.007.
  33. Tamadon MR, Nassaji M, Ghorbani R. Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephrourol Mon.* 2013; 5 (1): 702–705. doi: 10.5812/numonthly.5251.
  34. Chen CH, Lee JI, Jhan JH, Lee YC, Geng JH, Chen SC et al. Secondhand smoke increases the risk of developing kidney stone disease. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 17694. doi: 10.1038/s41598-021-97254-y.
  35. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP et al. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, Part I. *J Urol.* 2016; 196: 1153–1160. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.090.

Статья поступила в редакцию 5.04.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 5.04.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-64-67

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ НОЖЕВОГО РАНЕНИЯ СЕРДЦА

Д.А. Сирота, М.О. Жульков, А.Г. Макаев, Д.С. Хван, Д.В. Доронин, Х.А. Агаева, А.В. Фомичев, А.М. Чернявский

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

Травма сердца по-прежнему остается одним из самых сложных состояний в практике неотложной хирургии. Только 6% пациентов с проникающими ранениями сердца успевают доставить в операционную для хирургического лечения, при этом смертность по-прежнему остается крайне высокой. К сожалению, подобные экстренные вмешательства часто выполняются в учреждениях, не обладающих возможностью оказания полного спектра реконструктивных методик, что приводит к субоптимальной коррекции и высокому риску развития осложнений в послеоперационном периоде. В данной статье описан клинический случай успешного устранения множественного колотого ножевого ранения сердца с сочетанным повреждением передней нисходящей артерии с последующим развитием выраженной сердечной недостаточности, потребовавшей применения бивентрикулярной механической поддержки кровообращения.

*Ключевые слова:* ранения сердца, устройство механической поддержки кровообращения, сердечная недостаточность, вспомогательное кровообращение, бивентрикулярная поддержка.

## CLINICAL CASE OF LONG-TERM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT IN A PATIENT WITH BIVENTRICULAR HEART FAILURE AFTER CARDIAC STAB WOUND

D.A. Sirota, M.O. Zhulkov, A.G. Makaev, D.S. Khvan, D.V. Doronin, K.A. Agaeva, A.V. Fomichev, A.M. Chernyavsky

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Cardiac injury remains one of the most complex conditions in emergency surgery. Only 6% of patients with penetrating heart wounds manage to be delivered to the operating room for surgery, and the mortality rate is still extremely high. Unfortunately, such emergency interventions are often performed in institutions lacking the ability to provide the full range of reconstructive techniques, resulting in suboptimal correction and a high risk of developing postoperative complications. This paper describes a clinical case of successful repair of multiple stab wounds to the heart with concomitant anterior descending artery injury followed by severe heart failure requiring biventricular mechanical circulatory support.

*Keywords:* cardiac injury, mechanical circulatory assist device, heart failure, assisted circulation, biventricular support.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что травмы сердца впервые упоминаются в медицинской литературе за 3000 лет до н. э., данное состояние по-прежнему остается одним

из самых сложных в практике неотложной хирургии [1]. Анализ 1198 случаев проникающих ранений сердца показал, что только 6% пациентов с проникающими ранениями сердца успевают доставить в

Для корреспонденции: Макаев Александр Геннадьевич. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

Corresponding author: Alexander Makaev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

операционную для хирургического лечения, при этом смертность достигает 70–90% [2–4]. Расположение двух третей массы сердца слева от срединной линии формирует статистическое убывание частоты повреждения камер правого желудочка (40–43%), левого желудочка (34–40%), правого предсердия (18–24%) и левого предсердия (3–5%) [3].

Повреждение коронарных артерий является не самым частым спутником проникающих ранений сердца и имеет место лишь в 3–9% случаев, однако данные цифры указывают лишь на встречаемость у тех пациентов, кто оказался на операционном столе и был подвергнут хирургическому лечению [5, 6]. Сочетание проникающих ранений полостей сердца с повреждением основных ветвей коронарных артерий является крайне трудным для коррекции состоянием в неотложной хирургии. Пациенты с подобными ранениями требуют скорейшей постановки диагноза и устранения в условиях ближайшего стационара. К сожалению, подобные экстренные вмешательства часто выполняются в учреждениях, не обладающих возможностью оказания полного спектра реконструктивных методик, в связи с чем устранение дефекта стенки сердца и кровотечения становится основной целью экстренной помощи. Остановка кровотечения при ранении коронарных артерий в большинстве случаев сводится к простому лигированию или прошиванию, что в 90% случаев приводит к инфаркту миокарда [7].

В данном сообщении описан клинический случай успешного лечения множественного колотого ножевого ранения сердца с сочетанным повреждением передней нисходящей артерии с последующим развитием выраженной сердечной недостаточности, потребовавшей применения бивентрикулярной механической поддержки сердца.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

21-летняя девушка (вес 53 кг, рост 179 см) подверглась преступному нападению, в ходе которого было нанесено шесть проникающих ножевых ранений грудной клетки. В экстренном порядке пациентка была доставлена в ближайшее хирургическое отделение. После выполнения левосторонней передне-боковой торакотомии и ревизии органов грудной клетки было обнаружено 3 колотых проникающих ранения полости левого желудочка с повреждением передней нисходящей артерии в средней трети. В ходе хирургического вмешательства ввиду ургентности состояния и продолжающегося массивного кровотечения передняя нисходящая артерия была прошита, в результате чего ранний послеоперационный период осложнился острым инфарктом миокарда. После выписки из стационара через 11 месяцев пациентка была вновь госпитализирована с признаками прогрессирующей сердечной недостаточности,

одышкой, отеком легких и асцитом. По данным эхокардиографии обнаружено расширение всех камер сердца, акинез 2, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17-го сегментов, снижение сократительной функции левого и правого желудочков; фракция выброса (ФВ) левого желудочка 18%, конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка 220 мл, ФВ правого желудочка 18–20%, митральная недостаточность 2–3-й степени, площадь струи 8,1 см<sup>2</sup>, легочная гипертензия со средним легочным артериальным давлением 41 мм рт. ст. и легочным сосудистым сопротивлением 9,9 единиц Вуда.

Учитывая бивентрикулярную сердечную недостаточность, легочную гипертензию и высокий риск развития посттрансплантационной сократительной дисфункции пересаженного сердца, пациентке была выполнена одномоментная имплантация двух устройств механической поддержки кровообращения (Sputnik, Россия) в бивентрикулярной конфигурации. Имплантацию LVAD (от англ. left ventricle assist device) выполняли с использованием стандартной техники по схеме «верхушка левого желудочка – восходящий отдел аорты». Подключение RVAD (от англ. right ventricle assist device) выполняли по схеме «правое предсердие – легочный ствол». При этом в качестве приточной канюли использовали двухэтапную венозную канюлю (Medtronic Inc., 34/46 French), установленную в верхнюю полую вену через стенку правого предсердия. Отточную магистраль RVAD анастомозировали со стволом легочной артерии, как показано на рисунке.

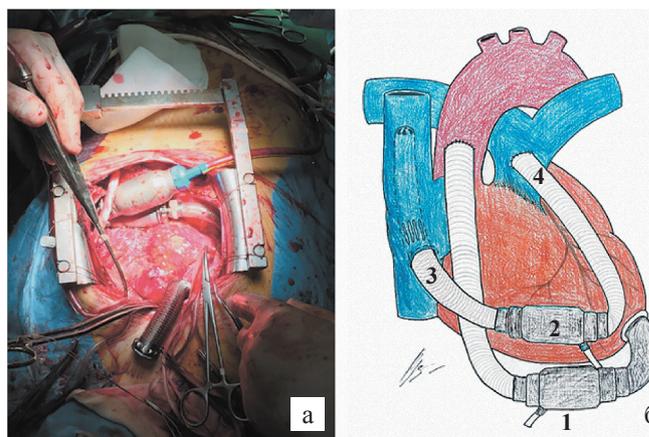


Рис. Одномоментная имплантация двух устройств механической поддержки кровообращения в бивентрикулярной конфигурации: а – вид операционной раны; б – схема имплантации. 1 – LVAD; 2 – RVAD; 3 – приточная канюля RVAD; 4 – отточная канюля RVAD

Fig. Concurrent implantation of two mechanical circulatory assist devices in a biventricular configuration: a – view of the operating wound; б – implantation scheme. 1 – LVAD; 2 – RVAD; 3 – RVAD inflow cannula; 4 – RVAD outflow cannula

Через 34 дня пребывания в стационаре на фоне стабильной работы устройств механической поддержки сердца легочное сосудистое сопротивление снизилось до 1,9 единиц Вуда, пациентка была внесена в лист ожидания трансплантации сердца и выписана домой. Спустя 5 месяцев после имплантации BiVAD (от англ. biventricular assist device) появились многократные срабатывания тревоги на контроллере LVAD. На фоне срабатывания тревог контроллера отмечалось значительное ухудшение самочувствия, появление тяжести в области сердца. Пациентка была госпитализирована с подозрением на дисфункцию системы механической поддержки кровообращения. При обследовании был обнаружен тромбоз полости RVAD. При этом на фоне работы LVAD состояние пациентки оставалось стабильным. По данным эхокардиографии сократительная функция левого желудочка была в норме; ФВ левого желудочка 62%, КДО левого желудочка 98 мл. Сократительная способность миокарда правого желудочка не снижена, ФИП правого желудочка 44%, КДО правого желудочка 42 мл. Расчетное систолическое давление в легочной артерии 39 мм рт. ст., среднее давление в легочной артерии 32 мм рт. ст. Митральная регургитация 1–2-й степени, площадь струи 5,4 см<sup>2</sup>, S струи / S левого предсердия 20,53%. После выписки из стационара пациентка вела активный образ жизни, не имела жалоб. Однако по причине пищевого отравления на фоне гипokoагуляции развился обширный геморрагический инсульт, в результате чего спустя 9 месяцев после имплантации устройств механической поддержки кровообращения пациентка погибла.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За последние несколько лет частота проникающих ранений сердца увеличилась, с преобладанием колотых и огнестрельных ранений. По данным A. Isaza-Restrepo et al., летальность при огнестрельных и колото-резаных ранениях сердца составляет 54,5 и 18% соответственно ( $p = 0,0120$ ) [8]. Несмотря на высокий уровень смертности при ранении сердца, даже успешная ликвидация этого жизнеугрожающего состояния сопряжена с высоким риском развития осложнений. Так, в описанном нами клиническом случае успешного ушивания множественных проникающих ранений сердца повреждения коронарного русла и клапанного аппарата привели к развитию бивентрикулярной сердечной недостаточности, требующей проведения ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Однако выполнение ОТС было противопоказано по причине высокого легочного сосудистого сопротивления, что, по данным литературы, сопряжено с высоким риском развития дисфункции трансплантата и ранней смерти [9, 10].

Имплантация LVAD способна обратить легочную гипертензию в определенных пределах у кандидатов на ОТС в рамках стратегии «моста к трансплантации» [11–14]. Благодаря развитию технологии вспомогательного кровообращения ОТС стала доступной реципиентам, ранее считавшимся не подходящими для выполнения данной операции [15–17]. Возможность подготовки реципиента с легочной гипертензией к ОТС путем применения методик вспомогательного кровообращения была показана и в описанном нами клиническом случае. Применение длительной бивентрикулярной механической поддержки кровообращения способствовало снижению артериального давления и сосудистого сопротивления малого круга кровообращения спустя месяц после имплантации, что позволило включить пациентку в лист ожидания донорского сердца. Интересным является и факт восстановления сократительной способности миокарда правого желудочка на фоне тромбоза и остановки RVAD с компенсацией параметров гемодинамики.

Оптимальные сроки выполнения ОТС, особенно у пациентов с легочной гипертензией и имплантированным LVAD, остаются предметом исследований. По данным E. Mikus et al., снижение легочного сосудистого сопротивления происходит в первые 6 месяцев после имплантации LVAD, и более длительная поддержка не отражается на показателях гемодинамики малого круга кровообращения [11]. При этом, по данным R. Moayedifar et al., отдаленная выживаемость после ОТС в случае купирования легочной гипертензии путем предварительной имплантации LVAD составила 83,5 и 81,0% через 3 и 5 лет соответственно, что было сопоставимо с выживаемостью у пациентов, перенесших ОТС на фоне ранее имплантированного LVAD по причинам, не связанным с легочной гипертензией (3 года – 87,5%, 5 лет – 85,4%) [18]. Данные показатели выживаемости были сопоставимы с результатами ОТС у пациентов без легочной гипертензии – 84 и 75% через год и 5 лет соответственно [19].

*Исследование выполнено в рамках проекта № 23-25-10013 (Соглашение № 23-25-10013 от 20.04.2023 г. с РФФ, Соглашение № p-52 от 03.04.2023 г. с Министерством науки и инновационной политики НСО).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Asensio JA, Soto SN, Forno W, Roldan G, Petrone P, Salim A et al. Penetrating cardiac injuries: a complex challenge. *Injury*. 2001; 32 (7): 533–543. doi: 10.1016/s0020-1383(01)00068-7.

2. Carr JA, Buterakos R, Bowling WM, Janson L, Kralovich KA, Copeland C et al. Long-term functional and echocardiographic assessment after penetrating cardiac injury: 5-year follow-up results. *J Trauma*. 2011; 70 (3): 701–704. doi: 10.1097/TA.0b013e31820c405a.
3. Kang N, Hsee L, Rizoli S, Alison P. Penetrating cardiac injury: overcoming the limits set by Nature. *Injury*. 2009; 40 (9): 919–927. doi: 10.1016/j.injury.2008.12.008.
4. Campbell NC, Thomson SR, Muckart DJ, Meumann CM, Van Middelkoop I, Botha JB. Review of 1198 cases of penetrating cardiac trauma. *Br J Surg*. 1997; 84 (12): 1737–1740.
5. Tector AJ, Reuben CF, Hoffman JF, Gelfand ET, Keelan M, Worman L. Coronary artery wounds treated with saphenous vein bypass grafts. *JAMA*. 1973; 225 (3): 282–284.
6. Lobay KW, MacGougan CK. Traumatic coronary artery dissection: a case report and literature review. *J Emerg Med*. 2012; 43 (4): e239–e243. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.04.019.
7. Reissman P, Rivkind A, Jurim O, Simon D. Case report: the management of penetrating cardiac trauma with major coronary artery injury – is cardiopulmonary bypass essential? *J Trauma*. 1992; 33 (5): 773–775. doi: 10.1097/00005373-199211000-00031.
8. Isaza-Restrepo A, Bolívar-Sáenz DJ, Tarazona-Lara M, Tovar JR. Penetrating cardiac trauma: analysis of 240 cases from a hospital in Bogota, Colombia. *World J Emerg Surg*. 2017; 12: 26. doi: 10.1186/s13017-017-0138-1.
9. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1988; 7 (5): 331–336.
10. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarré R et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1990; 9 (5): 526–537.
11. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40 (4): 971–977. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.019.
12. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35 (1): 1–23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
13. Khvan DS, Chernyavsky AM, Efendiev VU, Sirota DA, Doronin DV, Fomichev AV et al. A case of the «Berlin Heart EXCOR» biventricular assist device implantation as a bridge to heart transplantation for a patient with dilated cardiomyopathy and Terminal Heart Failure. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 69–73.
14. Fomichev AV, Khvan DS, Agaeva HA, Zhulkov MO, Doronin DV, Chernyavsky AM. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of Donor Heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 4011.
15. Adamson RM, Dembitsky WP, Jaski BE, Daily PO, Moreno R, Kim JC et al. Left ventricular assist device support of medically unresponsive pulmonary hypertension and aortic insufficiency. *ASAIO J*. 1997; 43 (4): 365–369.
16. Haddad H, Elabbassi W, Moustafa S, Davies R, Mesana T, Hendry P et al. Left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation in congestive heart failure with pulmonary hypertension. *ASAIO J*. 2005; 51 (4): 456–460. doi: 10.1097/01.mat.0000169125.21268.d7.
17. Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, Fader T, van de Loo A, Trummer G et al. Implantable left ventricular assist device for treatment of pulmonary hypertension in candidates for orthotopic heart transplantation – a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 25 (6): 971–977. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.01.052.
18. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K et al. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 1; 54 (6): 1116–1121. doi: 10.1093/ejcts/ezy214.
19. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (10): 996–1008. doi: 10.1016/j.healun.2014.08.003.

Статья поступила в редакцию 7.04.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 7.04.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-68-75

## ОПЫТ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА

И.И. Муминов<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>1</sup>, В.Н. Попцов<sup>1</sup>, В.М. Захаревич<sup>1, 2</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, С.А. Саховский<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1-3</sup>

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

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

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

Трансплантация сердца является признанным методом лечения, с доказанной эффективностью, у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности. В последние годы количество выполняемых операций растет, в связи с чем увеличивается количество реципиентов трансплантированного сердца, нуждающихся в амбулаторном наблюдении. **Цель:** оценить эффективность модели двойного персонализированного наблюдения за реципиентами трансплантированного сердца в консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. **Материалы и методы.** В исследование было включено 1436 пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении с января 2008-го по декабрь 2022 года. Были проанализированы данные реципиентов, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, характер и частота развития осложнений на разных сроках наблюдения. **Результаты.** На момент выписки из стационара 98,7% пациентов получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, через 6 месяцев у 72,2% реципиентов был отменен метилпреднизолон. Средние показатели концентрации такролимуса в течение 1 года наблюдения составили  $8,7 \pm 2,7$  нг/мл; в период от 1 до 5 лет наблюдения этот показатель составлял  $5,1 \pm 2,4$  нг/мл. В течение первого года после трансплантации у 23 (1,7%) реципиентов была выполнена конверсия на эверолимус, к концу пятого года наблюдения количество таких пациентов увеличилось до 8,6%. Наиболее часто выявляемыми осложнениями при амбулаторном наблюдении были артериальная гипертензия (48,65%), посттрансплантационный сахарный диабет (7,24%), нефропатия (35,97%), злокачественные новообразования (4,2%). Выживаемость реципиентов без учета госпитальной летальности составила 96,5 и 88,0% на 1-м и 5-м году наблюдения соответственно. **Выводы.** Модель двойного персонализированного подхода при амбулаторном наблюдении и лечении пациентов после трансплантации сердца позволит улучшить выживаемость и качество жизни реципиентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, васкулопатия, почечная недостаточность, посттрансплантационный сахарный диабет, злокачественные новообразования, артериальная гипертензия.

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

**Corresponding author:** Nadezhda Koloskova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: +7 (926) 651-40-64. E-mail: nkrasotka@mail.ru

# EXPERIENCE OF OUTPATIENT FOLLOW-UP OF HEART TRANSPLANT RECIPIENTS AT SHUMAKOV CENTER

I.I. Muminov<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>1</sup>, V.N. Poptsov<sup>1</sup>, V.M. Zakharevich<sup>1, 2</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, S.A. Sakhovsky<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Heart transplantation (HT) is considered the optimal therapy for end-stage heart failure. In recent years, the number of operations performed has been growing, which has led to a rise in the number of heart transplant recipients requiring outpatient follow-up. **Objective:** to evaluate the effectiveness of the model of dual personalized follow-up of heart transplant recipients in the consultative and diagnostic department of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. **Materials and methods.** The study included 1,436 patients under outpatient follow-up from January 2008 to December 2022. Recipient data, results of laboratory and instrumental examination methods, nature and frequency of complications at different follow-up periods were analyzed. **Results:** At the time of discharge from the hospital, 98.7% of patients had received triple-drug immunosuppressive therapy; 6 months later, methylprednisolone was discontinued in 72.2% of recipients. Mean tacrolimus level during the 1-year follow-up was  $8.7 \pm 2.7$  ng/mL; in the period from 1 to 5 years of follow-up, the mean was  $5.1 \pm 2.4$  ng/mL. At year 1 after transplantation, 23 (1.7%) recipients had been converted to everolimus; by the end of year 5 of follow-up, the number had increased to 8.6%. The most frequently detected complications during outpatient follow-up were: hypertension (48.65%), post-transplant diabetes mellitus (7.24%), nephropathy (35.97%), and malignant neoplasms (4.2%). Recipient survival, excluding in-hospital mortality, was 96.5%; and 88.0% at year 1 and 5 of follow-up, respectively. **Conclusion:** The dual personalized approach model for outpatient follow-up and treatment of heart transplant recipients will improve recipient survival and quality of life in the long-term post-HT period.

*Keywords: heart transplantation, vasculopathy, kidney failure, post-transplant diabetes mellitus, malignant neoplasms, hypertension.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца – высокотехнологический вид медицинской помощи больным с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности, направленный на продление и улучшение качества жизни у данной категории пациентов [1]. В нашей стране первая успешная трансплантация сердца была выполнена 12 марта 1987 года в НИИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. С этого времени институт занимает лидирующую позицию по оказанию трансплантологической помощи пациентам с терминальными заболеваниями различных органов, в том числе и сердца [2, 3]. Помимо оказания хирургической помощи идеология института подразумевает наблюдение за реципиентами с трансплантированными органами в отдаленном послеоперационном периоде, что позволяет вести статистический учет и проводить анализ выживаемости в отдаленном периоде после трансплантации. Сегодня на фоне совершенствования организации органного донорства в нашей стране, улучшения пери- и послеоперационного ведения реципиентов сердца, появления новых эффективных иммуносупрессивных средств количество выполняемых операций ортотопической трансплантации серд-

ца (ОТТС) удвоилось, что привело к трехкратному увеличению численности реципиентов, живущих с трансплантированным сердцем. К началу 2018 года число таких реципиентов превысило 800 человек [4]. Наблюдение за пациентами с трансплантированным сердцем после выписки из стационара предполагает мультидисциплинарный подход с целью улучшения качества жизни, профилактики развития и своевременного выявления осложнений, развивающихся на разных сроках после перенесенного оперативного вмешательства. Результаты выполненной трансплантации сердца в отдаленном периоде наблюдения в том числе зависят от профессионального ведения реципиента на амбулаторном этапе наблюдения. Роль врача амбулаторного звена включает принятие решения о частоте визитов, контроль за проводимой иммуносупрессивной терапией, определение показаний к госпитализации, разъяснение тех или иных рекомендаций, касающихся лечения, стимулирование приверженности к лечению и модификации образа жизни.

В нашей стране НИИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова является лидирующим учреждением по оказанию данного вида медицинской помощи [2] и обладает

уникальным опытом амбулаторного наблюдения за реципиентами трансплантированного сердца.

Цель нашей работы: оценить эффективность модели двойного персонализированного наблюдения за реципиентами трансплантированного сердца в консультативно-диагностическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После выписки из стационара наблюдение за состоянием здоровья пациентов осуществлялось врачом-кардиологом консультативно-диагностического отделения НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, а также специалистами здравоохранения по месту жительства. Врачи НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова повышают свой профессиональный уровень подготовки, проходя регулярное обучение, стажировку на местах, а также принимая участие в российских и зарубежных конференциях и съездах. Алгоритм наблюдения за реципиентами трансплантированного сердца разработан эмпирически, на основании многолетнего опыта наблюдения за данной категорией пациентов (табл. 1). Специалистами института проводились дистанционные консультации с врачами на местах и/или реципиентами трансплантированного сердца при помощи телефонной связи или сети Интернет. Ежегодно и при наличии показаний для госпитализации реципиенты госпитализировались в кардиологическое отделение НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с целью проведения более углубленного обследования и коррекции медикаментозной терапии.

Всем пациентам планомерно выполнялось общеклиническое обследование: сбор анамнеза, физикальные методы обследования, а также необходимый спектр инструментальных и лабораторных методов диагностики функции трансплантата: эхокардиография для оценки функции трансплантата, электрокардиография для выявления нарушений ритма. При необходимости выполнялись дополнительные методы обследования в зависимости от текущего состояния пациента.

Все пациенты получали многокомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус), цитостатиков (микофеноловая кислота или микофенолата мофетил) или ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус), метилпреднизолон. Дозировка препаратов зависела от сроков после перенесенного оперативного вмешательства и частоты развития эпизодов отторжения трансплантата. Отсроченная конверсия на эверолимус проводилась при хроническом отторжении трансплантата (васкулопатии сердечного трансплантата), прогрессировании почечной недостаточности на фоне длительного приема ингибиторов кальциневрина и выявлении злокачественных новообразований. Побочные действия иммуносупрессивной терапии оценивали на основании определения уровня скорости клубочковой фильтрации, оценки неврологического статуса, проведения онкоскрининга и др.

Контроль за проводимой иммуносупрессивной терапией осуществлялся при помощи оценки целевых концентраций иммуносупрессивных препаратов в сыворотке крови на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) методом иммуноэлектрохемилюминесценции.

Коронароангиография и эндомикардиальные биопсии выполнялись в течение первой недели после оперативного вмешательства, затем соответственно графику обследования или по показаниям. Диагноз острого клеточного отторжения устанавливался на основании результатов гистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов. Диагностика антителоопосредованного отторжения проводилась в соответствии с классификацией ISHLT-2013 (Hammond M.E. et al., 2016).

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Майера (IBM SPSS Statistics 23).

Таблица 1

### Алгоритм амбулаторного обследования и плановых госпитализаций реципиентов сердца Outpatient follow-up plan and planned admission of heart transplant recipients

	Сроки после трансплантации сердца				
	Первые 4 недели	1–3 месяца	4 месяца – 1 год	1 год – 5 лет	Больше 5 лет
Амбулаторный визит	1 раз в неделю	1 раз в 2 недели	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3–6 месяцев	Каждые 6 месяцев
Анализ крови	1 раз в неделю	1 раз в 2 недели	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев
Биопсия миокарда	–	–	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год
ЭхоКГ	1 раз в неделю	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев
Коронароангиография	–	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с января 2008 года по декабрь 2022 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» выполнено 1775 трансплантаций сердца, из них 51 ретрансплантация и 4 реретрансплантации. Из исследования были исключены случаи ретрансплантации сердца, госпитальная летальность, а также реципиенты возрастом моложе 18 лет. Таким образом, в исследовании было включено 1436 пациентов с трансплантированным сердцем, проходивших амбулаторное наблюдение в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с января 2008-го по декабрь 2022 года.

Одной из задач амбулаторного наблюдения является оценка эффективности и безопасности проводимой иммуносупрессивной терапии. Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам выполненных эндомикардиальных биопсий (ЭМБ), безопасность – на основании полученных концентраций в крови ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного сигнала, а также выявления побочных эффектов на фоне длительного приема иммуносупрессантов. На момент выписки из стационара 98,7% пациентов ( $n = 1418$ ) получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус (Так), микофенолата мофетил (ММФ), метилпреднизолон; 1,3% ( $n = 18$ ) реципиентов получали двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию (Так + ММФ). При плановом течении послеоперационного периода, низком иммунологическом риске и отсутствии данных о развитии кризов острого отторжения трансплантата через 6 месяцев после операции проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии. Так, у 1123 (72,2%) реципиентов была выполнена отмена метилпреднизолона, остальные 313 (21,8%) продолжали получать трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию. Анализ концентрации такролимуса в сыворотке крови показал, что средние показатели концентрации препарата в крови в течение 1 года наблюдения составили  $8,7 \pm 2,7$  нг/мл. В последующем доза препарата снижалась, что, соответственно, привело к снижению концентрации такролимуса, которая в период от 1 до 5 лет наблюдения составила  $5,1 \pm 2,4$  нг/мл. В ряде случаев при амбулаторном обследовании были выявлены основания для выполнения поздней конверсии на ингибиторы пролиферативного сигнала с целью редукции доз ингибиторов кальциневрина. Поводом для конверсии у 23 (1,7%) реципиентов была прогрессирующая нефропатия и раннее развитие васкулопатии сердечного трансплантата. К концу пятого года наблюдения доля пациентов, конвертированных на эверолимус, увеличилась до 8,6%. Средние показатели концентрации эверолимуса в сыворотке крови за период наблюдения составили  $3,8 \pm 2,1$  нг/мл. Несмотря на ежедневный прием иммуносупрессан-

тов, нельзя исключить развитие острого клеточного и антителоопосредованного отторжения у данной категории пациентов. Амбулаторное выявление впервые возникших нарушений сердечного ритма, снижение фракции выброса левого желудочка, а также уменьшение толерантности к физическим нагрузкам являлось поводом для госпитализации реципиентов в стационар с целью исключения реакций острого отторжения трансплантата.

За период с января 2008-го по декабрь 2022 года было выполнено 5274 эндомикардиальных биопсий. Острое клеточное отторжение, развившееся в течение первого года наблюдения, было диагностировано у 841 (27,5%) реципиента. Согласно международной классификации, диагноз отторжения легкой степени тяжести (R1G) был поставлен в 786 (25,7%) случаях, отторжение умеренной степени тяжести (R2G) диагностировано у 48 (1,57%) реципиентов, в 0,23% ( $n = 7$ ) случаев выявлена тяжелая степень (R3G) отторжения сердечного трансплантата. Через год после трансплантации сердца отмечалось снижение частоты развития кризов острого клеточного отторжения трансплантата, что подтверждалось результатами исследования биопсированного материала. Так, в период от одного года до пяти лет отторжение R1G было диагностировано у 55 (2,48%), R2G – у 13 (0,59%) реципиентов. Тяжелой степени клеточного отторжения по данным эндомикардиальных биопсий выявлено не было. Частота развития антителоопосредованного отторжения на разных сроках наблюдения составила 7,17%.

Ежегодная госпитализация реципиентов трансплантированного сердца с целью оценки коронарного русла и диагностики васкулопатии сердечного трансплантата является обязательной при наблюдении за данной категорией пациентов. Отсутствие иннервации донорского сердца и клинических проявлений стенокардии затрудняет своевременное выявление ишемии миокарда, что может повлечь за собой необратимые последствия.

По результатам обследования васкулопатия сердечного трансплантата была диагностирована у 286 реципиентов. Выполнение чрескожного коронарного вмешательства потребовалось в 47% ( $n = 134$ ) случаев на разных сроках наблюдения. Показанием для реваскуляризации миокарда было поражение коронарного русла со стенозом более 70% при возможности выполнения баллонной ангиопластики со стентированием. У остальных 152 пациентов васкулопатия трансплантата характеризовалась облитерацией дистального русла, что технически не позволяло выполнить реваскуляризацию миокарда. Через год наблюдения васкулопатия сердечного трансплантата диагностирована у 2,3% пациентов. Через 3 и 5 лет наблюдения хроническое отторжение трансплантата было диагностировано у 12 и 17% реципиентов со-

ответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что в период от 3 до 5 лет наблюдения имеется тенденция к прогрессированию васкулопатии трансплантата.

Среди наблюдаемых реципиентов трансплантационного сердца артериальная гипертензия (АГ) является одним из модифицируемых факторов риска развития нежелательных событий, включающих в том числе дисфункцию сердечного трансплантата. В течение первого года амбулаторного наблюдения артериальная гипертензия различной степени тяжести была диагностирована у 37,87% реципиентов трансплантационного сердца. Через 5 лет наблюдения количество пациентов с АГ увеличилось до 48,65%, к девятому году наблюдения доля реципиентов, страдающих артериальной гипертензией, составляла 60,4%. На рис. 1 показана динамика выявления АГ в зависимости от срока после перенесенного оперативного вмешательства.

В качестве антигипертензивной терапии назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), диуретики (тиазидовые или петлевые, в зависимости от значений показателя скорости клубочковой фильтрации). Доза препаратов титровалась индивидуально в зависимости от показателей колебания цифр артериального давления в течение суток. На рис. 2 отображены основные группы антигипертензивных препаратов, назначаемых реципиентам трансплантационного сердца.

В нашем наблюдении доля пациентов, нуждавшихся в приеме трехкомпонентной антигипертензивной терапии, составила 18%.

Патогномичной особенностью течения отдаленного послеоперационного периода и фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у

пациентов с трансплантационным сердцем является посттрансплантационный сахарный диабет. На рис. 3 предоставлена частота выявляемости посттрансплантационного сахарного диабета у амбулаторно наблюдавшихся реципиентов.

Все пациенты с посттрансплантационным сахарным диабетом ( $n = 298$ ) получали терапию, направленную на поддержание нормальных показателей уровня гликемии. Также амбулаторно проводились беседы о важности модификации образа жизни и соблюдения пищевого поведения. Из 298 реципиентов с посттрансплантационным сахарным диабетом инсулинотерапию получали 11,4% ( $n = 34$ ) пациентов, у остальных 88,6% поддержание нормального уровня гликемии достигалось приемом таблетированных форм сахароснижающих препаратов. Эффективность проводимой терапии оценивалась по уровню гликированного гемоглобина.

Одной из задач амбулаторного наблюдения реципиентов трансплантационного сердца является оценка почечной функции для исключения развития нефропатии на фоне длительного приема ингибиторов кальциневрина. На момент выписки из стационара средний показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составлял  $89,11 \pm 24,28$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При контрольных амбулаторных визитах в течение первого года наблюдения хроническая болезнь почек стадии С3А (СКФ  $53,15 \pm 3,68$ ) диагностирована у 132 пациентов, стадия С3Б – у 92 (СКФ  $39,07 \pm 4,61$ ), стадия С4 – у 48 (СКФ  $23,87 \pm 3,87$ ) и стадия С5 выявлена у 18 (СКФ  $8,3 \pm 0,82$ ) пациентов соответственно.

К концу 5-го года наблюдения средний показатель скорости клубочковой фильтрации составлял  $74,92 \pm 19,54$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, через 5 лет наблюдения доля пациентов с хронической болезнью почек увеличилась и распределилась следу-



Рис. 1. Частота выявления артериальной гипертензии в зависимости от длительности наблюдения

Fig. 1. Frequency of hypertension detection depending on follow-up duration

ющим образом: 260 реципиентов стадии ХБП С3А (СКФ  $54,12 \pm 4,75$ ), 160 пациентов страдали ХБП С3Б стадии (СКФ  $38,45 \pm 4,43$ ), стадия С4 (СКФ  $26,52 \pm 2,84$ ) – 68 реципиентов, терминальная стадия хронической болезни почек диагностирована у 25 (СКФ  $8,1 \pm 3,54$ ) пациентов. Потребность в длительной заместительной почечной терапии была у 20 реципиентов трансплантированного сердца. После проведенного клинико-инструментального обследования 11 реципиентов трансплантированного сердца были включены в лист ожидания трансплантации почки, семи из них в сроки от 6 месяцев до одного года была выполнена успешная трансплантация почки.

При оценке частоты развития злокачественных новообразований было выявлено, что на сроках наблюдения 5–6 лет после операции онкопатология

была диагностирована у 61 реципиента. Наиболее часто встречающиеся онкологические заболевания распределились следующим образом: рак кожи (19,7%), рак легких (16,4%), рак желудка (16,4%), колоректальный рак (14,7%), рак ротовой полости (9,8%), рак предстательной железы (6,6%), гепатоцеллюлярная карцинома (4,9%), рак щитовидной железы (4,9%) и другие (6,6%).

Большинство реципиентов, страдавших онкопатологией, были лицами трудоспособного возраста от 40 до 65 лет.

При анализе причин развития нежелательных событий среди амбулаторно наблюдающихся реципиентов было показано, что в течение первого года наблюдения основной причиной летальности было острое отторжение сердечного трансплантата. В течение

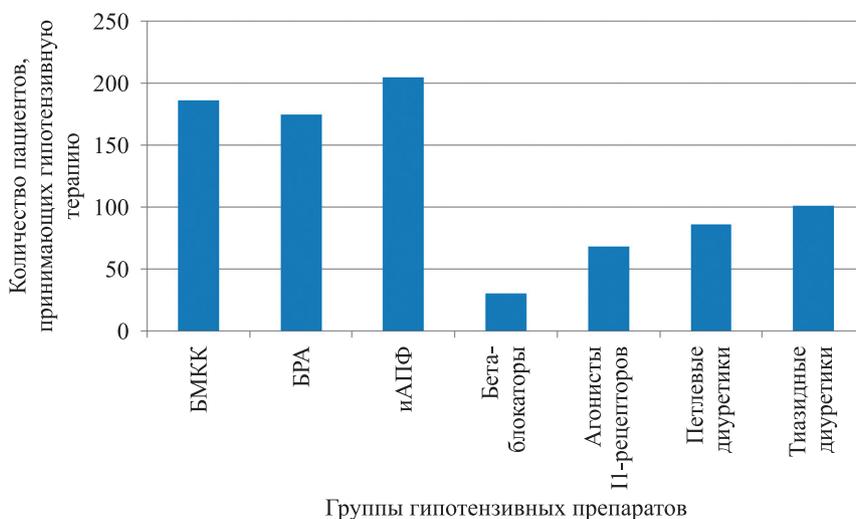


Рис. 2. Группы препаратов, применяемые для лечения артериальной гипертензии. БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; агонисты II-рецепторов – агонисты имидазолиновых рецепторов

Fig. 2. Antihypertensive drug groups. БМКК – slow calcium channel blockers; БРА – angiotensin receptor blockers; иАПФ – angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors; агонисты II-рецепторов – II-imidazoline receptor agonists

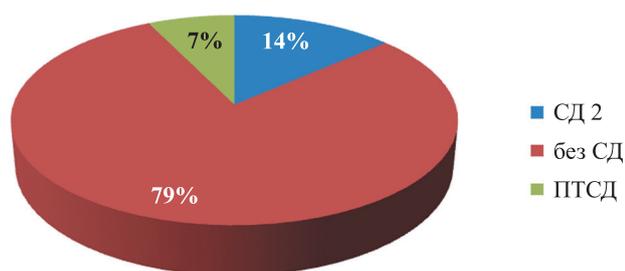


Рис. 3. Сахарный диабет 2-го типа и посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов сердца. СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет

Fig. 3. Type 2 diabetes mellitus and post-transplant diabetes mellitus in heart transplant recipients. СД 2 – type 2 diabetes mellitus; ПТСД – post-transplant diabetes mellitus

последующих 5 и 10 лет наблюдения большинство смертей приходилось на дисфункцию трансплантата на фоне развития васкулопатии коронарного русла и онкологические заболевания (табл. 2).

Анализ выживаемости реципиентов трансплантированного сердца без учета госпитальной летальности показал, что выживаемость в течение 1, 5 и 10-го годов наблюдения составила 96,5; 88,0 и 53,4% соответственно (рис. 4).

Медиана выживаемости без учета госпитальной летальности составляет 10,5 года.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что при амбулаторном наблюдении реципиентов транс-

планированного сердца в рамках персонализированного подхода оказания медицинской помощи с привлечением специалистов НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и врачей первичного поликлинического звена позволяет своевременно проводить коррекцию иммуносупрессивной терапии и выявлять осложнения, развивающиеся на разных сроках наблюдения реципиентов трансплантированного сердца. Модель двойного контроля позволяет осуществлять профессиональные консультации пациентов врачами трансплантационного центра, а также повышать уровень профессиональной подготовки специалистов на местах, работающих с данной категорией пациентов. Проведенные в различные периоды времени исследования в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова показали, что комплексная терапия, включающая иммуносупрессивную терапию в сочетании с адъювантной терапией, достоверно улучшает отдаленную выживаемость у реципиентов трансплантированного сердца [4–6]. Результатом

персонализированного подхода явилось улучшение показателей кривых выживаемости между временными интервалами 2007–2009; 2010–2012; 2013–2015; 2016–2018 и 1986–1991; 1992–1997; 1998–2003; 2004–2006 годов. Однако начиная с 2007 года показатели отдаленной выживаемости вышли на «плато», а медиана выживаемости составляет 10,3 года, что требует дальнейшего усовершенствования и разработки новых алгоритмов амбулаторной помощи реципиентам трансплантированного сердца с учетом увеличения количества ежегодно выполняемых трансплантаций сердца [7].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Основная задача консультативно-диагностического отделения НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – осуществление персонализированного подхода к мониторингу и лечению пациентов после трансплантации сердца, который включает в себя индивидуальные схемы иммуносупрессивной терапии,

Таблица 2

**Причины летальности на разных сроках наблюдения после трансплантации сердца**  
**Causes of mortality at different follow-up periods after heart transplantation**

Причина смерти	1 год наблюдения (n = 50)	5 лет наблюдения (n = 122)	≥10 лет наблюдения (n = 74)
Васкулопатия сердечного трансплантата	10 (4,06%)	45 (18,29%)	23 (9,35%)
Отторжение	23 (9,35%)	23 (9,35%)	10 (4,06%)
Онкология	2 (0,81%)	16 (6,5%)	10 (4,06%)
Инфекция	6 (2,44%)	16 (6,5%)	18 (7,32%)
Полиорганная недостаточность	8 (3,25%)	11 (4,47%)	9 (3,66%)
Цероброваскулярные осложнения	1 (0,41%)	4 (1,63%)	2 (0,81%)
Другие причины	–	5 (2,03%)	2 (0,81%)

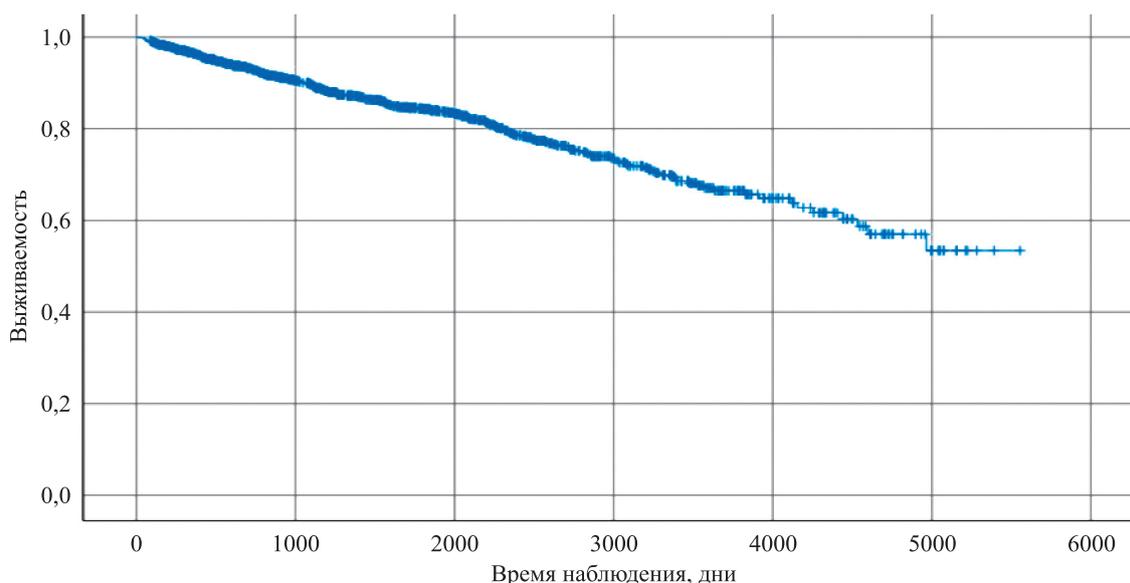


Рис. 4. Выживаемость реципиентов трансплантированного сердца

Fig. 4. Recipient survival

проведение лабораторных и инструментальных методов диагностики, направленных на своевременное выявление осложнений и определение дальнейшей тактики лечения. Считаем, что такой подход позволит улучшить выживаемость и качество жизни реципиентов трансплантированного сердца в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Трансплантология: руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. 2-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2006; 544. Transplantologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.I. Shumakova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: MIA, 2006; 544.
2. Трансплантология: итоги и перспективы. Том XIII. 2021 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2022; 416. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom XIII. 2021 god. Pod red. S.V. Gautier. M.–Tver': Triada, 2022; 416.
3. Готье СВ, Шевченко АО, Поццов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patient s transplantirovannym serdsem. M.–Tver': Triada, 2014: 144.
4. Шевченко АО, Никитина ЕА, Можейко НП, Тюняева ИЮ, Колоскова НН. Распространенность и предикторы артериальной гипертензии у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (3): 33–39. Shevchenko AO, Nikitina EA, Mozheiko NP, Tyunyaeva IYu, Koloskova NN. Prevalence and predictors of hypertension in cardiac recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (3): 33–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-3-33-39>.
5. Поццов ВН, Золотова ЕН. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 120–126. Poptsov VN, Zolotova EN. Heart transplantation in diabetic recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 120–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-120-126>.
6. Саховский СА, Колоскова НН, Гончарова АЮ, Миронков БЛ. Внутрисосудистые методы визуализации в оценке васкулопатии трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 165–168. Sakhovsky SA, Koloskova NN, Goncharova AYU, Mironkov BL. Intravascular visualization methods in estimating vasculopathy of a transplanted heart. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (1): 165–168. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-1-165-168>.
7. Колоскова НН. Медикаментозная терапия у реципиентов трансплантированного сердца: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.24. М., 2020; 212. Koloskova NN. Medicated therapy with transplanted heart recipients: ... M.D. 14.01.24. M., 2020; 212.

*Статья поступила в редакцию 20.04.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 20.04.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-76-86

# ВЛИЯНИЕ ТРИПСИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОГО СУСТАВНОГО ХРЯЦА СВИНЬИ

*А.Д. Кириллова, Е.А. Немец, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.А. Рыжикова, Е.А. Волкова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов*

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

**Цель работы:** исследовать влияние включения в протокол децеллюляризации суставного хряща свиньи стадии предобработки его трипсином на способность к восстановлению биохимического состава и функциональных свойств полученной мелкодисперсной тканеспецифической матрицы при сокультивировании с мезенхимными стромальными клетками жировой ткани человека (МСК ЖТч). **Материалы и методы.** Суставной хрящ свиньи микронизировали до размеров не более 250 мкм. Полученные микрочастицы суставного хряща свиньи (МХс) обрабатывали раствором трипсина (0,05; 0,25; 0,50%) / ЭДТА при +37 °С в течение 24 часов. Далее МХс последовательно инкубировали в течение 24 часов в трех растворах поверхностно-активных веществ, содержащих 0,1% додецилсульфат натрия и повышающуюся концентрацию Triton X-100 (1, 2, 3%), при комнатной температуре и в растворе ДНКазы I типа при +37 °С в течение 48 часов. Затем оценивали степень изменения биохимического состава и способность децеллюляризованных МХс (ДМХс) матриц в составе клеточно-инженерных конструкций (КИК) поддерживать адгезию МСК ЖТч, их пролиферацию, а также потенциальную способность оказывать стимулирующее регенерационное воздействие. В ДМХс и КИК исследовали содержание ДНК, гликозаминогликанов (ГАГ) и коллагена. Морфологию образцов исследовали с использованием гистологического и иммуногистохимического окрашивания. **Результаты исследования.** Гистологический анализ показал отсутствие клеток и детрита в образцах ДМХс. При предварительной обработке МХс раствором с наименьшим содержанием трипсина (0,05%) / ЭДТА в образцах сохранилось  $5,14 \pm 0,87$  нг/мг ДНК, при этом снизилось содержание ГАГ до  $5,34 \pm 0,9$  мкг/мг и коллагена до  $154 \pm 34$  мкг/мг. К 28-м суткам культивирования КИК выявлена наработка адгезированными клетками собственного внеклеточного матрикса (ВКМ), содержащего ГАГ и коллаген. Количество ДНК в нем составляло  $6,30 \pm 0,11$  мкг/КИК, а количество ГАГ  $19,36 \pm 0,73$  мкг/КИК. **Заключение.** Предобработка трипсином позволяет достичь равномерной полной децеллюляризации МХс. Вместе с тем наступившие изменения состава ВКМ свидетельствуют о снижении способности МСК ЖТч в процессе сокультивирования с ДМХс синтезировать ГАГ и коллаген II типа. Увеличение пролиферативной активности адгезированных МСК ЖТч, а также тканеспецифичность ДМХс-матрицы позволят продолжить исследования в направлении создания гидрогелевой формы матрикса, способной повысить специфический и стимулирующий регенераторный потенциал в процессе сокультивирования с клетками того же фенотипа.

*Ключевые слова:* хрящевая ткань, децеллюляризация, трипсин, мезенхимные стромальные клетки, тканевая инженерия.

**Для корреспонденции:** Кириллова Александра Дмитриевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 633-94-34. E-mail: sashak1994@mail.ru

**Corresponding author:** Aleksandra Kirillova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (963) 633-94-34. E-mail: sashak1994@mail.ru

# EFFECT OF TRYPSIN ON BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF DECELLULARIZED PORCINE ARTICULAR CARTILAGE

A.D. Kirillova, E.A. Nemets, A.M. Grigoriev, L.A. Kirsanova, V.A. Ryzhikova, E.A. Volkova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

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

**Objective:** to study the effect of trypsin pretreatment in the porcine articular cartilage decellularization protocol on the ability to restore the biochemical composition and functional properties of the resulting finely dispersed tissue-specific scaffold when co-cultured with human adipose-derived stem cells (hADSCs). **Materials and methods.** Porcine articular cartilage was micronized to a maximum size of 250  $\mu\text{m}$ . The resulting porcine articular cartilage microparticles (CMps) were treated with trypsin (0.05, 0.25, 0.50%) / EDTA solution at +37 °C for 24 hours. Then, the CMps were successively incubated for 24 hours in three surfactant solutions containing 0.1% sodium dodecyl sulfate and increasing concentration of Triton X-100 (1, 2, 3%) at room temperature and in DNase I solution at +37 °C for 48 hours. The degree of change in the biochemical composition and the ability of decellularized CMps (DCMps) scaffolds within cell-engineered constructs (CECs) to support hADSC adhesion and proliferation, as well as their potential ability to exert a stimulatory regenerative effect, were then assessed. DNA, glycosaminoglycans (GAGs) and collagen content in the DCMps and CECs were examined. The morphology of the samples was examined using histological and immunohistochemistry staining. **Results.** Histological analysis showed that there were no cells and detritus in the DCMp samples. Pretreatment of CMps with a solution with the lowest content of trypsin (0.05%) / EDTA in the samples retained  $5.14 \pm 0.87$  ng/mg DNA in the samples, while GAG content decreased to  $5.34 \pm 0.9$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  and collagen to  $154 \pm 34$   $\mu\text{g}/\text{mg}$ . By day 28 of CEC cultivation, adherent cells had produced their own extracellular matrix (ECM) containing GAGs and collagen. The amount of DNA in it was  $6.30 \pm 0.11$   $\mu\text{g}/\text{CEC}$  and that of GAGs was  $19.36 \pm 0.73$   $\mu\text{g}/\text{CEC}$ . **Conclusion.** Pretreatment with trypsin allows achieving uniformly complete decellularized CMps. At the same time, onset of changes in the ECM composition indicates a decrease in the ability of hADSCs to synthesize GAGs and type II collagen during co-culturing with DCMps. The increased proliferative activity of adherent hADSCs, as well as the tissue specificity of the DCMp scaffold will allow further research towards a hydrogel matrix capable of enhancing the specific and stimulating regenerative potential when co-cultured with cells of the same phenotype.

*Keywords:* cartilage tissue, decellularization, trypsin, mesenchymal stromal cells, tissue engineering.

## ВВЕДЕНИЕ

Перспективным терапевтическим решением проблемы восстановления структуры и функций поврежденной хрящевой ткани являются технологии малоинвазивного внутрисуставного введения клеточно-инженерных конструкций (КИК), состоящих из резорбируемых биосовместимых матриц (скаффолдов, носителей), нагруженных стволовыми или тканеспецифическими клетками, и биоактивных молекул. Многообещающими выглядят матрицы из децеллюляризованных тканей, способные не только удерживать клетки в зоне повреждения хряща, но и обеспечивать им необходимые для жизнедеятельности условия.

Децеллюляризацией называют процесс, при котором происходит полное разрушение клеток и удаление клеточного материала из ткани или органа под определенным воздействием. При этом важной задачей децеллюляризации является максимально возможное сохранение компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), что позволяет тканеспецифическо-

му скаффолду поддерживать адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток [1].

В настоящее время тканеспецифические скаффолды получают из децеллюляризованного цельного органа (печени, почек, сердца, легких, поджелудочной железы) [2–6] или из децеллюляризованных микрофрагментов органа [7, 8] с использованием физических, химических и ферментативных способов обработки [9]. Достаточно часто применяют сразу несколько способов обработки. Например, при децеллюляризации хрящевой ткани к стандартной обработке поверхностно-активными веществами (ПАВ) добавляют циклы замораживания/оттаивания, обработку ДНКазой I типа [10] и сверхкритическим диоксидом углерода (ск- $\text{CO}_2$ ), что позволяет облегчить диффузию децеллюляризирующих агентов в объем ВКМ [11] и тем самым обеспечить более эффективный лизис клеток [12], сократить время и повысить однородность обработки ткани.

Одним из методов децеллюляризации органов и тканей служит обработка их хелатирующими

агентами, такими как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). ЭДТА способствует диссоциации клеток от белков ВКМ путем связывания ионов металлов [13, 14]. Так как даже при интенсивном перемешивании одних хелатирующих агентов для удаления клеток недостаточно [15], то их обычно используют в сочетании с ферментами, в том числе с трипсином [16, 17].

Трипсин обычно используется в качестве ферментативного агента децеллюляризации для отделения клеток от структурных белков ВКМ, разрушения ультраструктуры тканей и улучшения диффузии в объеме последующих децеллюляризирующих агентов [16, 17]. Степень удаления клеток и компонентов ВКМ под действием трипсина зависит от срока инкубации. Полная децеллюляризация только трипсином может потребовать длительной инкубации (не менее 24 часов) даже для неплотных тканей [18]. Заметим, что белки обладают ограниченной устойчивостью к расщеплению трипсином [19], поэтому длительное воздействие трипсина даже в концентрации 0,03–0,05% способно существенно снизить концентрацию биомолекул ВКМ (гликозаминогликанов (ГАГ), коллагена, эластина), нарушить его структуру и изменить механические свойства [20–22].

Таким образом, для улучшения эффективности процесса децеллюляризации на начальном этапе применяют сочетание двух агентов – трипсина и ЭДТА. При этом для минимизации негативного влияния трипсина на белки ВКМ концентрацию трипсина снижают, добавляя в процесс децеллюляризации и другие методы, например обработку ткани ПАВ или ДНКазой. Особенно это актуально для полного удаления клеточных ядер из плотных тканей, например хряща [23].

Несмотря на то что предварительная обработка трипсином описана в ряде протоколов децеллюляризации хряща [24, 25], эти исследования ограничиваются лишь анализом биохимических и механических свойств децеллюляризованной матрицы, а также оценкой ее цитотоксичности *in vitro* и функциональной эффективности *in vivo*. При этом влияние существенного снижения содержания ГАГ и коллагена в децеллюляризованной ткани хряща на способность адгезированных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) при сокультивировании синтезировать ГАГ и коллаген II типа не исследовали.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния включения в протокол децеллюляризации суставного хряща свиньи стадии предобработки его трипсином на способность к восстановлению биохимического состава и функциональных свойств полученной мелкодисперсной тканеспецифической матрицы при адгезии МСК ЖТч в процессе их сокультивирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объект исследования

Объект исследования, суставной хрящ тазобедренных и коленных суставов свиньи, получен от ООО «АПК «ПРОМАГРО» г. Старый Оскол после забоя здоровых животных. После транспортировки в охлажденном виде (+4 °С) хрящ удаляли с суставных поверхностей скальпелем, нарезали фрагментами размером не более 5 × 5 × 5 мм, замораживали при –20 °С и хранили при этой температуре до момента начала криопомола. Для получения микрочастиц хряща свиньи (МХс) применяли метод криопомола с использованием криомельницы CryoMill (Retch, Германия).

### Определение размеров частиц

Распределение по размерам МХс в суспензии определяли методом лазерной дифракции с использованием проточной ячейки лазерного дифракционного анализатора SALD-7101 (Shimadzu, Япония). Для проведения измерения размеров микрочастиц использовали коэффициент преломления 1,35. В качестве дисперсной среды был выбран глицерин. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения WingSald II (Shimadzu, Япония).

### Режимы децеллюляризации

Навеску 100 мг МХс помещали в раствор трипсина 2500 ед/мг (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 0,05; 0,25 и 0,50% с 0,53 мМ ЭДТА (Sigma-Aldrich, США) и инкубировали при +37 °С и периодическом перемешивании на магнитной мешалке (3 раза в сутки по 1 часу при скорости 200 оборотов в минуту) в течение 24 часов.

Затем МХс обрабатывали в трех сменах раствора фосфатно-солевого буфера pH = 7,4 («ПанЭко», Россия), содержащего 0,1% додецилсульфат натрия (SDS) (Sigma-Aldrich, США) и повышающуюся концентрацию Triton X-100 (Sigma-Aldrich, США), при комнатной температуре и периодическом перемешивании:

- 1) раствор, содержащий 1% Triton X-100 + 0,1% SDS – 24 часа;
- 2) раствор, содержащий 2% Triton X-100 + 0,1% SDS – 24 часа;
- 3) раствор, содержащий 3% Triton X-100 + 0,1% SDS – 24 часа.

Для достижения полноты децеллюляризации МХс дополнительно инкубировали в растворе ДНКазы I типа («СайСторЛаб», Россия) в течение 48 часов при температуре +37 °С.

Для отмывки децеллюляризованных микрочастиц хряща свиньи (ДМХс) от децеллюляризирующих агентов применяли водный раствор антибиотика (ампи-

циллин, 20 мкг/мл) и антимикотика (амфотерицин В, 2 мкг/мл).

Отмытые образцы ДМХс-матриц стерилизовали  $\gamma$ -облучением дозой 1,5 Мрад.

### Количественное определение ДНК

Выделение ДНК проводили с использованием набора DNeasy Blood&Tissue Kit (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Для определения двухцепочечной ДНК использовали набор для анализа с флуоресцентным красителем Quant-iT Picogreen dsDNA Assay Kits and dsDNA Reagents (ThermoFisherScientific, США) в соответствии с инструкцией производителя. Дальнейший анализ проводили с использованием планшетного спектрофлуориметра Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария) при длине волны 520 нм.

### Количественное определение ГАГ

Для анализа содержания ГАГ образцы предварительно инкубировали в растворе папаина (Sigma-Aldrich, США) при +65 °С в течение 12 часов. Для определения ГАГ использовали катионный краситель 1,9-диметилметиленовый синий (DMMB) (Sigma-Aldrich, США). Окрашивание проводили в 96-луночном планшете: в лунку добавляли 20 мкл лизата и 200 мкл рабочего раствора красителя и затем определяли содержание ГАГ на планшетном спектрофлуориметре Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария) при длине волны 525 нм.

### Количественное определение коллагена

Содержание коллагена определяли с применением набора Sircol Soluble Collagen Assay (Biocolor, Великобритания) в образцах исходной ткани и в децеллюляризованных микрочастицах хряща свиньи (ДМХс). Для экстракции коллагена все образцы лизировали в растворе 0,01 М HCl, содержащем 1 мг/мл пепсина (Sigma-Aldrich, США), в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученные лизаты обрабатывали реагентами из набора согласно инструкции производителя. Оптическую плотность в каждом образце определяли в 96-луночных планшетах при длине волны 556 нм на планшетном спектрофлуориметре Spark 10M (Tecan Trading, Швейцария).

### Исследование функциональных свойств ДМХс-матрицы

Функциональная эффективность тканеспецифической ДМХс-матрицы заключается в поддержании адгезии, пролиферации и функциональной активности тканеспецифических клеток *in vitro*. Мы исследовали способность ДМХс и МСК ЖТч при сокультивировании образовывать КИК, содержащую ГАГ и коллаген. Источником МСК ЖТч была подкожная

жировая клетчатка здорового донора, полученная при информационном добровольном согласии.

Каждая КИК включала 5 мг стерильных ДМХс и  $5 \times 10^5$  МСК ЖТч, полученных в асептических условиях. Матрикс заселяли клетками в пробирках с полной ростовой средой (ПРС) на орбитальном шейкере MultiBio 3D (Biosan, Латвия) и затем инкубировали в стандартных условиях в течение 3 суток. ПРС содержала DMEM/F12 («ПанЭко», Россия) (1 : 1) с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), 1% антибиотика-антимикотика (Gibco, США) и 2 мМ L-глутамина («ПанЭко», Россия). Затем ПРС заменяли на хондрогенную дифференцировочную среду, включавшую DMEM HG (Gibco, США), 10% ITS+ (Corning, США), 1% пирувата натрия (Gibco, США), 0,25% аскорбат-2-фосфата (Sigma-Aldrich, США), 0,0001% дексаметазона (Sigma-Aldrich, США), 0,002% трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1) (PeproTech, США) и 1% антибиотика-антимикотика (Gibco, США), и культивировали в течение 28 суток. Замену среды осуществляли каждые вторые сутки. В эксперименте использовали клетки третьего пассажа.

Оценку жизнеспособности МСК ЖТч в составе КИК проводили методом прижизненного окрашивания с применением набора LIVE/DEAD Viability/Cytotoxicity Kit (Thermo Fisher Scientific, США) и инвертированного микроскопа Leica DMi8 Thunder (Leica Microsystems, ФРГ). Морфологию образцов исследовали с использованием гистологического и иммуногистохимического окрашивания.

### Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Образцы фиксировали в 10% растворе формалина, промывали в проточной воде и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, выдерживали в смеси этанола с хлороформом, затем в хлороформе и заливали в парафин. Срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали DAPI, гематоксилином и эозином, альциановым синим и по методу Массона. Иммуногистохимическое исследование на коллаген II типа проводили с использованием Novocastra Lyophilized Rabbit Polyclonal antibody Collagen Type II, для визуализации применяли систему детекции Novocastra Concentrated Peroxidase Detection System (Leica Biosystems, ФРГ). Анализ и фотосъемку полученных препаратов проводили с использованием инвертированного микроскопа Nikon EclipseTi (Nikon, Япония).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты измерений 5 образцов ДМХс. Размер микрочастиц не превышал 220 мкм, что позволяет разрабатывать для использо-

вания малоинвазивную инъекционную форму КИК на основе ДМХс-матрицы.

Ранее мы показали [10], что применение только ПАВ не обеспечивает эффективной степени децеллюляризации МХс. Было высказано предположение, что введение стадии предварительной обработки МХс раствором трипсина/ЭДТА с последующей инкубацией образцов в растворах ПАВ и ДНКазы позволит повысить полноту децеллюляризации.

В настоящем исследовании при гистологическом анализе в ДМХс независимо от использованной концентрации трипсина клетки обнаружены не были (рис. 2). Также не визуализировались ядерный материал и клеточный детрит, что свидетельствует о равномерной децеллюляризации МХс (рис. 2, д, и, н). Отсутствие ядерного материала во всех ДМХс-матрицах (рис. 2, з, м, р), в отличие от исходного состояния ткани (после криодеструкции) (рис. 2, г), было подтверждено при окрашивании образцов флуоресцентным красителем DAPI.

При окрашивании по Массону ВКМ исходной ткани гомогенно окрашивался исключительно в синий цвет благодаря присутствию коллагена [26]. Вместе с тем при окрашивании ДМХс-матрицы тем же способом выявлялась метахромазия, увеличивающаяся по мере роста концентрации трипсина (рис. 2, е, к, о), что свидетельствует о биохимических изменениях в децеллюляризованном ВКМ.

Нативный ВКМ суставного хряща интенсивно окрашивался альциановым синим на ГАГ (рис. 2, в), в отличие от образцов ДМХс-матриц, в которых качественным методом ГАГ обнаружены не были (рис. 2, ж, л, п).

Данные проведенного гистологического анализа подтвердили высокую эффективность децеллюляризации ткани суставного хряща – отсутствие клеток и клеточного детрита независимо от концентрации

трипсина в диапазоне от 0,05 до 0,50%. Поэтому, принимая во внимание, что ферментативные методы децеллюляризации, в частности трипсин, снижают остаточное количество ГАГ в децеллюляризованных тканях [27], дальнейшие исследования мы проводили только с ДМХс-матрицей, обработанной минимальной концентрацией трипсина (0,05%), позволяющей свести к минимуму отрицательное воздействия трипсина на состав ВКМ.

Еще одним показателем эффективности выбранного метода децеллюляризации служат результаты определения концентрации остаточного количества ДНК в образцах ДМХс-матриц по сравнению с исходной тканью суставного хряща. После предобработки трипсином (концентрация 0,05%) / ЭДТА содержание ДНК в ДМХс-матрице значительно снизилось – с  $366,85 \pm 53,03$  нг/мг ткани в исходных образцах до  $5,14 \pm 0,87$  нг/мг в ткани после децеллюляризации.

Ранее мы исследовали влияние включения в протокол децеллюляризации МХс различных дополнительных этапов обработки. Было установлено, что оптимальным с точки зрения удаления ДНК, клеток и клеточного детрита, а также сохранения биохимического состава ДМХс является протокол, включающий помимо ПАВ и ДНКазы дополнительную обработку ультразвуком (УЗ). При таком способе обработки МХс остаточное количество ДНК составило  $1,8 \pm 0,6$  нг/мг ткани [28].

Остаточное количество ДНК в ДМХс-матрицах, дополнительно обработанных как трипсином, так и УЗ [28], составляло менее 50 нг/мг ткани, что является минимальным критерием для удовлетворения цели децеллюляризации [13]. Кроме того, видимый ядерный материал на гистологических срезах ДМХс-матриц, окрашенных гематоксилином и эозином и DAPI, отсутствовал, что свидетельствовало о низкой иммуногенности ДМХс-матриц.

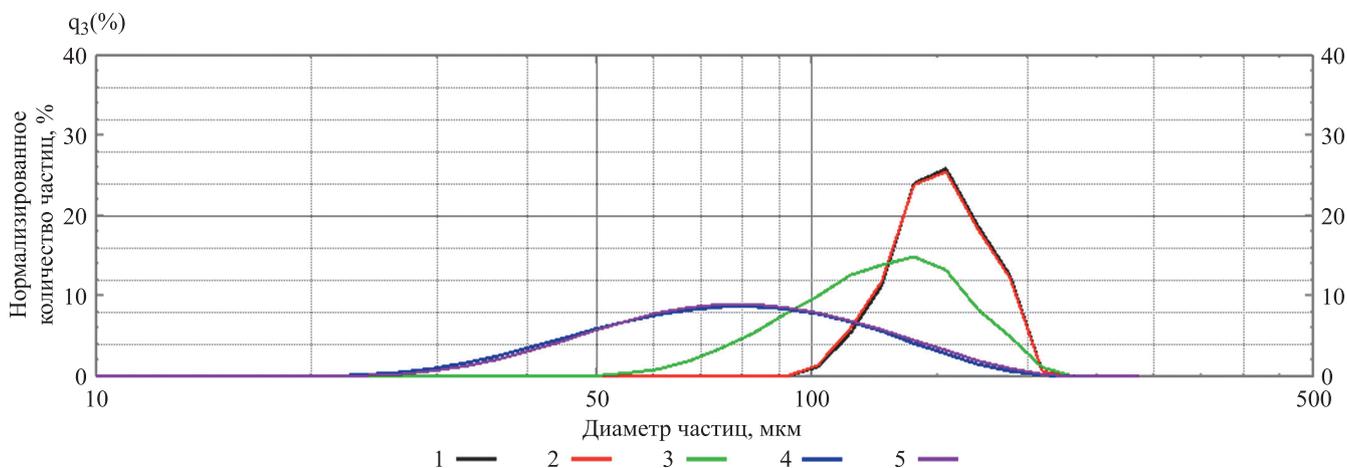


Рис. 1. Распределение децеллюляризованных микрочастиц суставного хряща по размерам в суспензии

Fig. 1. Microparticle size distribution in suspension

В настоящем исследовании резкое снижение (практически полное отсутствие) ГАГ в ДМХс было подтверждено результатами количественного определения: установлено содержание ГАГ  $5,34 \pm 0,9$  и  $154 \pm 22$  мкг/мг в ДМХс и исходной ткани соответственно.

Содержание фибриллярного коллагена после децеллюляризации хряща с трипсином также снизилось до  $154 \pm 34$  мкг/мг по сравнению с его количеством в исходной ткани хряща –  $508 \pm 103$  мкг/мг, что указывает на значительный ферментативный гидролиз коллагена в составе ДМХс при обработке их трипсином в течение суток при температуре  $+37^\circ\text{C}$  [29]. Можно предположить, что сокращение

времени и/или снижение температуры инкубации ДМХс позволит повысить сохранность структуры фибриллярного коллагена в ДМХс.

Применение дополнительной обработки микрочастиц УЗ позволило нам ранее [12] минимизировать потерю ГАГ и фибриллярного коллагена в ДМХс-матрице: их содержание составило  $58 \pm 12$  и  $417 \pm 47$  мкг/мг соответственно.

Таким образом, введение стадии ферментативной предобработки трипсином в минимальной концентрации 0,05% в процесс децеллюляризации хряща позволяет удалить клетки и их фрагменты, а также существенно снизить содержание ДНК в ДМХс до  $5,14 \pm 0,87$  нг/мг (более чем на 90%), что было не-

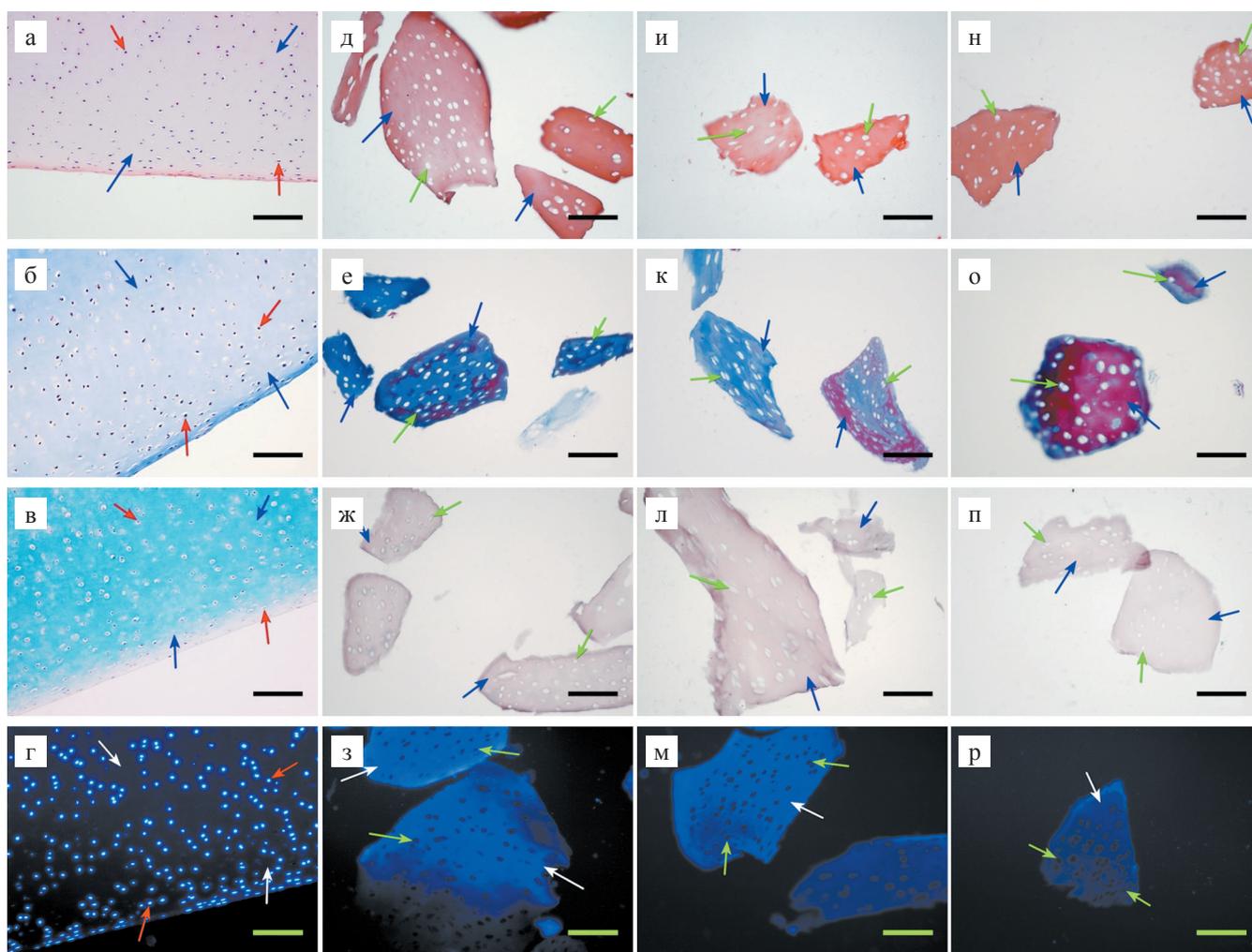


Рис. 2. Гистологическое исследование исходной и децеллюляризованной хрящевой ткани: а, б, в, г – исходная ткань; д, е, ж, з – децеллюляризация с использованием 0,05% трипсина; и, к, л, м – децеллюляризация с использованием 0,25% трипсина; н, о, п, р – децеллюляризация с использованием 0,50% трипсина; а, д, и, н – окрашивание гематоксилином и эозином; б, е, к, о – окрашивание по методу Массона; в, ж, л, п – окрашивание альциановым синим; г, з, м, р – окрашивание DAPI. Синие и белые стрелки – микрочастицы, красные стрелки – клетки, зеленые стрелки – пустые лакуны. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 2. Histological examination of original and decellularized cartilage tissue: а, б, в, г – original tissue; д, е, ж, з – decellularization using 0.05% trypsin; и, к, л, м – decellularization using 0.25% trypsin; н, о, п, р – decellularization using 0.50% trypsin; а, д, и, н – H&E stain; б, е, к, о – Masson's trichrome stain; в, ж, л, п – alcian blue stain; г, з, м, р – DAPI stain. Blue and white arrows indicate microparticles, red arrows show cells, and green arrows indicate empty lacunas. Scale bar = 100 μm

возможно достигнуть при использовании ПАВ без дополнительных способов обработки [10]. Однако одновременно со снижением ДНК в ДМХс снизилась концентрация фибриллярного коллагена (на 70%) и ГАГ (на 97%), что свидетельствует о значительном деструктивном воздействии трипсина на ВКМ. Значительное снижение ГАГ мы наблюдали при использовании и других протоколов децеллюляризации суставного хряща [28].

Следующим этапом работы было проведение исследования функциональных свойств ДМХс-матрицы. В связи с этим нами был проведен эксперимент по созданию КИК, состоящих из ДМХс и адгезированных МСК ЖТч, с последующей оценкой жизнеспособности этих клеток в процессе сокультивирования, а также выполнением биохимических и гистологических исследований КИК.

В предыдущем исследовании нами было показано, что иммунофенотипический профиль экспрессии маркеров в клетках, выделенных из жировой ткани, соответствовал критериям Международного общества клеточной терапии и подтверждал принадлежность этих клеток к мультипотентным МСК. Первичная культура клеток характеризовалась высоким уровнем экспрессии CD29, CD44, CD49b, CD73 и CD90, при этом в культуре не наблюдалось экспрессии CD34, CD45 или HLA-DR [30].

Выполненная нами прижизненная флуоресцентная микроскопия показала, что к 21-м суткам культивирования МСК ЖТч происходило увеличение количества клеток на поверхности матрикса (рис. 3).

Мы наблюдали слияние ДМХс и образование единого конгломерата. В основной массе окрашенных в зеленый цвет живых клеток определяются также мертвые клетки, имеющие красный цвет.

При проведении гистологического исследования в КИК мы наблюдали микрочастицы ДМХс, соединенные адгезированными и вновь наработанными клетками ВКМ в единый конгломерат, а также выраженную клеточную пролиферацию (рис. 4).

В центральной зоне к 14-м суткам культивирования наблюдаются участки клеточного некроза, сопровождающиеся образованием продуктов карioreксиса. Это можно объяснить недостаточным поступлением питательных веществ вглубь КИК. При этом с увеличением срока культивирования возрастало и количество гиперхромных ядер, что говорит о нарушении структуры клеточного ядра, и соответственно, о возрастании количества клеток в состоянии деградации. В поверхностной зоне КИК естественные деструктивные клеточные процессы мы наблюдали лишь к 21-м суткам культивирования. При окрашивании по Массону были видны равномерно распределенные коллагеновые волокна. При окрашивании альциановым синим визуализировался наработанный клетками ВКМ, содержащий ГАГ. При этом с увеличением срока культивирования равномерность окрашивания ВКМ возрастала, что говорит об увеличении наработки ГАГ адгезированными и вновь образованными клетками.

При иммуногистохимическом окрашивании ВКМ на коллаген II типа через 28 суток культивирования

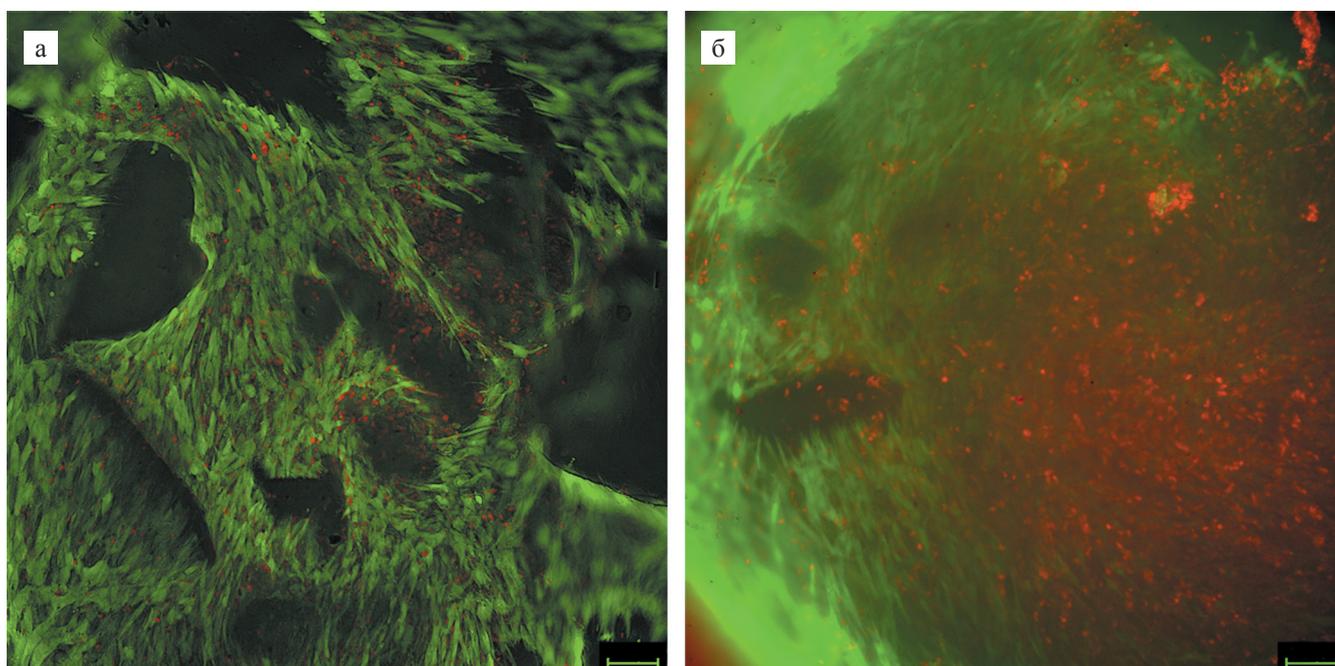


Рис. 3. Исследование жизнеспособности клеток в КИК: а – 14-е сутки; б – 21-е сутки. Окрашивание LIVE/DEAD. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 3. Study of cell viability in CECS: a – day 14; б – day 21. Live/Dead stain. Scale bar = 100  $\mu$ m

КИК было выявлено положительное окрашивание (рис. 5). Однако окрашивание было неинтенсивным, что свидетельствует о слабой наработке адгезированными и вновь образованными клетками основного типа коллагена суставного хряща.

Биохимическое исследование КИК после 28 суток культивирования включало определение в них концентрации ДНК и ГАГ. Оказалось, что количество ДНК возросло с  $5,14 \pm 0,87$  нг/мг в ДМХс до  $6,30 \pm 0,11$  мкг/КИК, а количество ГАГ также увеличилось с  $5,34 \pm 0,9$  мкг/мг в ДМХс до  $19,36 \pm 0,73$  мкг/КИК. На основании этих данных был рассчитан уровень продукции ГАГ в расчете на единицу ДНК – он составил  $3,07 \pm 0,61$  ГАГ, мкг/ДНК, мкг.

Ранее [28] нами было проведено сравнительное исследование эффективности нескольких протоко-

лов децеллюляризации МХс относительно полноты удаления клеток и генного материала при максимально возможном сохранении основных компонентов ВКМ и дана оценка функциональных свойств КИК. Оказалось, что при сокультивировании МСК ЖТч с ДМХс-матрицей, децеллюляризованной предобработкой 0,05% трипсином/ЭДТА, количество ДНК на 28-е сутки, отражающее появление новых клеток, было выше, чем при использовании протоколов с другими дополнительными видами воздействия (циклы замораживания/оттаивания, ск-СО<sub>2</sub>, УЗ). Однако количество ГАГ, наработанных адгезированными клетками на ДМХс-матрицах, было ниже, что свидетельствовало о негативных последствиях обработки ВКМ трипсином/ЭДТА. Уровень продукции ГАГ в расчете на единицу ДНК был также минималь-

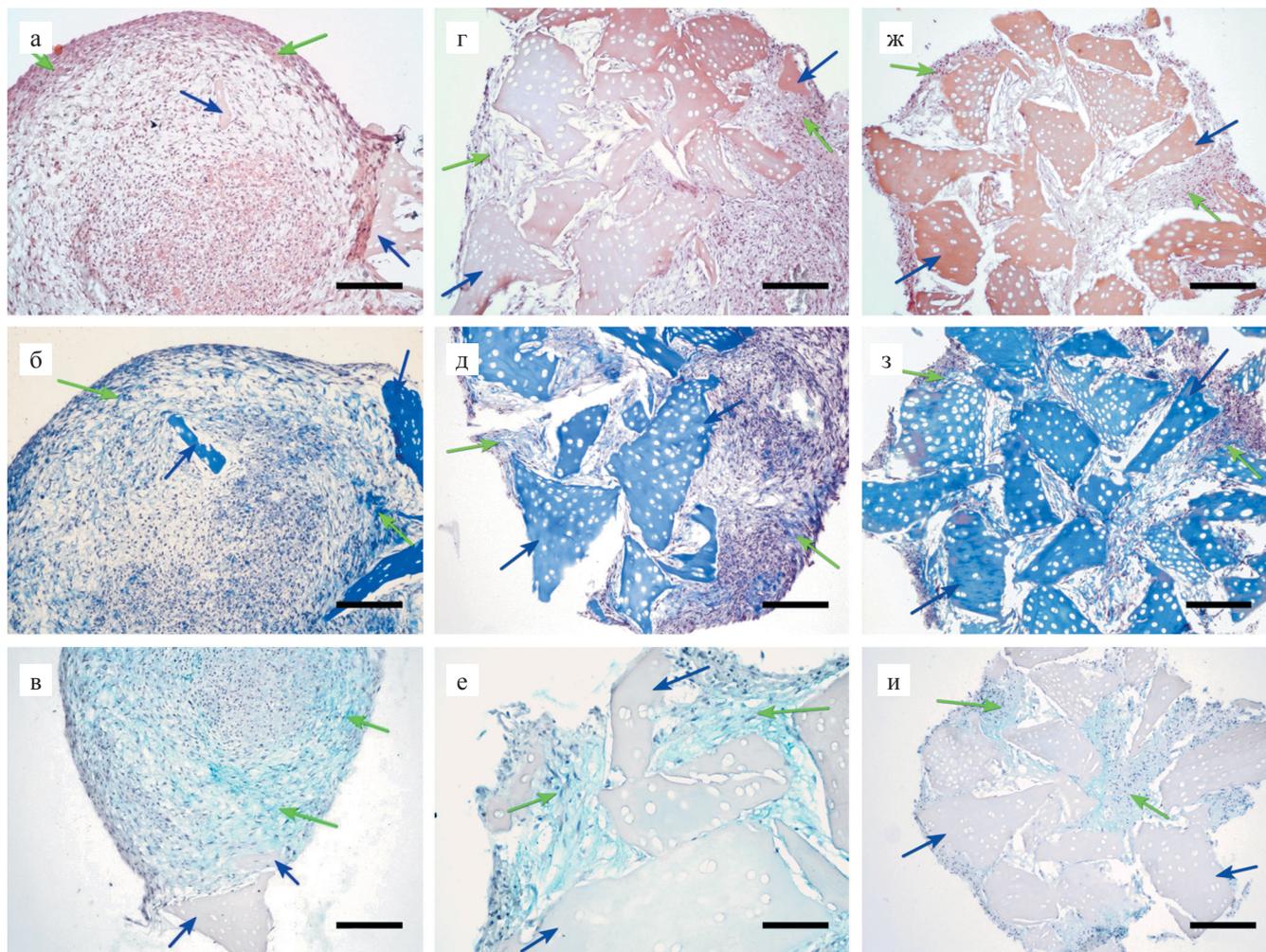


Рис. 4. Гистологическое исследование КИК: а, б, в – 14-е сутки культивирования; г, д, е – 21-е сутки культивирования; ж, з, и – 28-е сутки культивирования; а, г, ж – окрашивание гематоксилином и эозином; б, д, з – окрашивание по методу Массона; в, е, и – окрашивание альциановым синим. Синие стрелки – микрочастицы ДХс, зеленые стрелки – ВКМ, наработанный адгезированными и вновь образованными клетками. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 4. Histological examination of CEC: а, б, в – day 14 of cultivation; г, д, е – day 21 of cultivation; ж, з, и – day 28 of cultivation; а, г, ж – H&E stain; б, д, з – Masson's trichrome stain; в, е, и – alcian blue stain. Blue arrows indicate decellularized porcine articular cartilage microparticles, green arrows indicate ECM produced by adherent and newly formed cells. Scale bar = 100  $\mu$ m

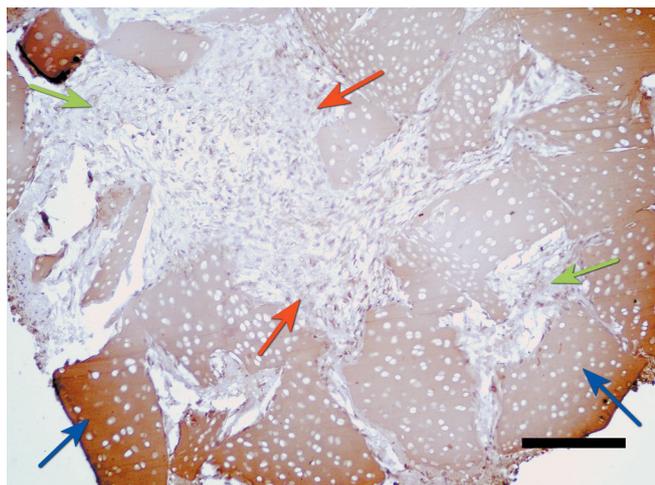


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование КИК на коллаген II типа. На 28-е сутки культивирования в КИК содержится мало коллагена II типа. Синие стрелки – микрочастицы ДХс, зеленые стрелки – ВКМ, нарабатанный адгезированными и вновь образованными клетками, красные стрелки – нарабатанный клетками коллаген II типа. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 5. Immunohistochemical study of CECs for type II collagen. On day 28 of cultivation, CECs contained little type II collagen. Blue arrows indicate decellularized porcine articular cartilage microparticles, green arrows indicate ECM produced by adherent and newly formed cells, red arrows indicate type II collagen produced by cells. Scale bar = 100  $\mu$ m

ным ( $3,07 \pm 0,61$  ГАГ, мкг/ДНК, мкг) по сравнению с другими протоколами (замораживание/оттаивание:  $13,6 \pm 2,2$  ГАГ, мкг/ДНК, мкг, ск-СО<sub>2</sub>:  $7,1 \pm 1,2$  ГАГ, мкг/ДНК, мкг, УЗ:  $8,4 \pm 1,6$  ГАГ, мкг/ДНК, мкг).

Эти результаты культивирования МСК ЖТч в составе КИК подтвердили, что при введении в протокол децеллюляризации предобработки трипсином/ЭДТА ДМХс-матрица более эффективно поддерживает адгезию клеток и рост пролиферации клеток по сравнению с другими протоколами, но способствует снижению наработки клетками ГАГ в ВКМ [28].

Аналогичные данные были получены и в других работах [31–33], где исследовалось влияние добавления в процесс децеллюляризации бычьего и свиного хряща стадии обработки трипсином на свойства полученного матрикса. При дополнительной обработке трипсином в них отмечалось значительное снижение содержания ГАГ, однако децеллюляризованная ткань сохраняла свои механические и биосовместимые свойства. Кроме того, из децеллюляризованного реберного хряща был получен биобезопасный и механически прочный матрикс, имеющий большой потенциал для клинического применения в ринопластике.

Трипсин применялся для децеллюляризации и других видов специализированных тканей, например ткани миокарда свиньи [34], где был показан рост и пролиферация эндотелиальных клеток на децеллюля-

ризованном матриксе при потере компонентов ВКМ и отсутствии экспрессии кардиомаккеров адгезированными клетками.

Деструктивное воздействие трипсина на биохимический состав ВКМ при децеллюляризации тканей путем снижения ГАГ и коллагена показано в полученных результатах и подтверждено литературными данными. Вместе с тем установлено, что частичная потеря основных компонентов ВКМ не оказывает негативного влияния на использование децеллюляризованных трипсином тканей в качестве биосовместимых каркасных имплантатов в таких областях, как ринопластика и трахеопластика [32, 33].

Ранее при разработке технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины для лечения патологических изменений хрящевой ткани нами было указано на два возможных способа применения КИК [35]: стимулирование физиологической регенерации поврежденных тканевых структур и частичная или полная временная замена функции поврежденных тканевых структур.

Нами было показано, что КИК на основе ДМХс (тканеспецифического миметика ВКМ), полученного по протоколу децеллюляризации, включающему в себя несколько способов обработки [28], способен формировать тканевой эквивалент хрящевой ткани более эффективно, чем гидрогелевый миметик ВКМ – биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ). Вместе с тем стимулирующее воздействие КИК на основе ДМХс на процессы физиологической регенерации оказалось ниже по сравнению с КИК, изготовленными на основе БМКГ [36].

Обобщая результаты проведенных нами исследований, можно предположить, что выявленное увеличение пролиферативной активности клеток при включении в протокол децеллюляризации МХс этапа предобработки трипсином, а также сохраняющаяся тканеспецифичность ДМХс-матрицы позволят продолжить исследования в направлении создания гидрогелевой формы матрикса, обладающей более высоким специфическим (хондрогенным) и пролонгированным стимулирующим регенераторным воздействием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предобработка трипсином позволяет достичь равномерной и полной децеллюляризации МХс. Однако изменения биохимического состава, возникающие в полученных ДМХс-матрицах, снижают способность адгезированных МСК ЖТч и вновь образованных клеток при их сокультивировании в составе КИК синтезировать ГАГ, коллаген II типа и формировать ВКМ – среду жизнедеятельности клеток. Между тем при включении в протокол децеллюляризации МХс

стадии предобработки трипсином/ЭДТА возрастает пролиферативная активность адгезированных МСК ЖТч. Увеличение пролиферативной активности, а также тканеспецифичность ДМХс-матрицы позволят продолжить исследования в направлении создания гидрогелевой формы матрикса, способной повысить специфический и стимуляционный регенерационный потенциал ВКМ в процессе сокультивирования с клетками того же фенотипа.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00251, <https://rscf.ru/project/21-15-00251/>.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cramer MC, Badylak SF. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior. *Annals of Biomedical Engineering*. 2020; 48 (7): 2132–2153. doi: 10.1007/s10439-019-02408-9. PMID: 31741227.
2. Jambar Nooshin B, Tayebi T, Babajani A, Khani MM, Niknejad H. Effects of different perfusing routes through the portal vein, hepatic vein, and biliary duct on whole rat liver decellularization. *Cell journal*. 2023; 25 (1): 35–44. doi: 10.22074/cellj.2022.557600.1081. PMID: 36680482.
3. Hsu CY, Chi PL, Chen HY, Ou SH, Chou KJ, Fang HC et al. Kidney bioengineering by using decellularized kidney scaffold and renal progenitor cells. *Tissue and Cell*. 2022; 74: 101699. doi: 10.1016/j.tice.2021.101699. PMID: 34891081.
4. Tang-Quan KR, Mehta NA, Sampaio LC, Taylor DA. Whole cardiac tissue bioscaffolds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018; 1098: 85–114. doi: 10.1007/978-3-319-97421-7\_5. PMID: 30238367.
5. Bölükbas DA, De Santis MM, Alsafadi HN, Doryab A, Wagner DE. The preparation of decellularized mouse lung matrix scaffolds for analysis of lung regenerative cell potential. *Methods in Molecular Biology*. 2019; 1940: 275–295. doi: 10.1007/978-1-4939-9086-3\_20. PMID: 30788833.
6. Berger C, Bjørlykke Y, Hahn L, Mühlemann M, Kress S, Walles H et al. Matrix decoded – a pancreatic extracellular matrix with organ specific cues guiding human ipsc differentiation. *Biomaterials*. 2020; 244: 119766. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119766. PMID: 32199284.
7. Khajavi M, Hashemi M, Kalalinia F. Recent advances in optimization of liver decellularization procedures used for liver regeneration. *Life Sciences*. 2021; 281: 119801. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119801. PMID: 34229008.
8. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YB, Nemets EA et al. Decellularization of human pancreatic fragments with pronounced signs of structural changes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (1): 119. doi: 10.3390/ijms24010119. PMID: 36613557.
9. Qian H, He L, Ye Z, Wei Z, Ao J. Decellularized matrix for repairing intervertebral disc degeneration: fabrication methods, applications and animal models. *Materials Today Bio*. 2022; 18: 100523. doi: 10.1016/j.mt-bio.2022.100523. PMID: 36590980.
10. Басок ЮБ, Кириллова АД, Григорьев АМ, Курсанова ЛА, Немец ЕА, Севастьянов ВИ. Получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса из суставного хряща свиньи. *Перспективные материалы*. 2020; 5: 51–60. Basok YuB, Kirillova AD, Grigoriev AM, Kirsanova LA, Nemets EA, Sevastianov VI. Fabrication of microdispersed tissue-specific decellularized matrix from porcine articular cartilage. *Perspektivnye materialy*. 2020; 5: 51–60. [In Russ, English abstract]. doi: 10.30791/1028-978x-2020-5-51-60.
11. Немец ЕА, Лажко АЭ, Басок ЮБ, Курсанова ЛА, Кириллова АД, Севастьянов ВИ. Особенности получения тканеспецифического матрикса из децеллюляризованного хряща свиньи. *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. 2020; 15 (2): 3–13. Nemets EA, Lazhko AE, Basok YuB, Kirsanova LA, Kirillova AD, Sevastianov VI. Features of obtaining a tissue-specific matrix from decellularized porcine cartilage. *Sverhkriticheskie flyuidy: teoriya i praktika*. 2020; 15 (2): 3–13. [In Russ, English abstract]. doi: 10.34984/SCFTP.2020.15.2.001.
12. Keane TJ, Swinehart IT, Badylak SF. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and *in vivo* relevance. *Methods*. 2015; 84: 25–34. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.03.005. PMID: 25791470.
13. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011; 32 (12): 3233–3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057. PMID: 21296410.
14. Gilpin A, Yang Y. Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications. *BioMed Research International*. 2017; 2017: 9831534. doi: 10.1155/2017/9831534. PMID: 28540307.
15. Gailit J, Ruoslahti E. Regulation of the fibronectin receptor affinity by divalent cations. *Journal of Biological Chemistry*. 1988; 263 (26): 12927–12932. doi: 10.1016/s0021-9258(18)37650-6. PMID: 2458338.
16. Maurer P, Hohenester E. Structural and functional aspects of calcium binding in extracellular matrix proteins. *Matrix Biology*. 1997; 15 (8–9): 569–580. doi: 10.1016/S0945-053X(97)90033-0. PMID: 9138289.
17. Hopkinson A, Shanmuganathan VA, Gray T, Yeung AM, Lowe J, James DK et al. Optimization of amniotic membrane (am) denuding for tissue engineering. *Tissue Engineering – Part C: Methods*. 2008; 14 (4): 371–381. doi: 10.1089/ten.tec.2008.0315. PMID: 18821842.
18. Schenke-Layland K, Vasilevski O, Opitz F, König K, Riemann I, Halbhauer KJ et al. Impact of decellularization of xenogeneic tissue on extracellular matrix integrity for tissue engineering of heart valves. *Journal of Structural Biology*. 2003; 143 (3): 201–208. doi: 10.1016/j.jsb.2003.08.002. PMID: 14572475.

19. Waldrop FS, Puchtler H, Meloan SN, Younker TD. Histochemical investigations of different types of collagen. *Acta histochemica Supplementband*. 1980; 21: 21–31. PMID: 6808564.
20. Lin CH, Kao YC, Ma H, Tsay RY. An investigation on the correlation between the mechanical property change and the alterations in composition and microstructure of a porcine vascular tissue underwent trypsin-based decellularization treatment. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018; 86: 199–207. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.06.029. PMID: 29986294.
21. Grauss RW, Hazekamp MG, Oppenhuizen F, Van Munsteren CJ, Gittenberger-De Groot AC, DeRuiter MC. Histological evaluation of decellularised porcine aortic valves: matrix changes due to different decellularisation methods. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2005; 27 (4): 566–571. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.052. PMID: 15784352.
22. Merna N, Robertson C, La A, George SC. Optical imaging predicts mechanical properties during decellularization of cardiac tissue. *Tissue Engineering – Part C: Methods*. 2013; 19 (10): 802–809. doi: 10.1089/ten.tec.2012.0720. PMID: 23469868.
23. Giraldo-Gomez DM, García-López SJ, Tamay-de-Dios L, Sánchez-Sánchez R, Villalba-Caloca J, Sotres-Vega A et al. Fast cyclical-decellularized trachea as a natural 3d scaffold for organ engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2019; 105: 110142. doi: 10.1016/j.msec.2019.110142. PMID: 31546345.
24. Rahman S, Griffin M, Naik A, Szarko M, Butler PEM. Optimising the decellularization of human elastic cartilage with trypsin for future use in ear reconstruction. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 3097. doi: 10.1038/s41598-018-20592-x. PMID: 29449572.
25. Vernice NA, Berri N, Bender RJ, Dong X, Spector JA. Production of a low-cost, off-the-shelf, decellularized cartilage xenograft for tissue regeneration. *Annals of Plastic Surgery*. 2022; 88 (3): S296–S301. doi: 10.1097/SAP.0000000000003185. PMID: 35513335.
26. Дмитриева ЕГ, Хацко СЛ, Якимов АА. Способ гистологической окраски артерий сердца. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42 (3): 47–51. Dmitrieva EG, Khatsko SL, Yakimov AA. Staining method for coronary arteries. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2022; 42 (3): 47–51. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18699/SSMJ20220305.
27. Gilbert T, Sellaro T, Badylak S. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006; 27 (19): 3675–3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.02.014. PMID: 16519932.
28. Sevastianov VI, Basok YB, Grigoriev AM, Nemets EA, Kirillova AD, Kirsanova LA et al. Decellularization of cartilage microparticles: effects of temperature, supercritical carbon dioxide and ultrasound on biochemical, mechanical, and biological properties. *Journal of Biomedical Materials Research – Part A*. 2023; 111 (4): 543–555. doi: 10.1002/jbm.a.37474. PMID: 36478378.
29. Семенычева ЛЛ, Егорихина МН, Часова ВО, Валетова НБ, Митин АВ, Кузнецова ЮЛ. Эффективность протеаз панкреатина и трипсина при ферментативном гидролизе коллагена. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия»*. 2020; 12 (1): 66–75. Semenycheva LL, Egorihina MN, Chasova VO, Valetova NB, Mitin AV, Kuznetsova YuL. Efficacy of pancreatin and trypsin proteases in enzymatic hydrolysis of collagen. *Bulletin of the South Ural State University series «Chemistry»*. 2020; 12 (1): 66–75. [In Russ, English abstract]. doi: 10.14529/chem200108.
30. Tsvetkova AV, Vakhrushev IV, Basok YB, Grigor'ev AM, Kirsanova LA, Lupatov AY et al. Chondrogenic potential of msc from different sources in spheroid culture. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 170 (4): 528–536. doi: 10.1007/s10517-021-05101-x. PMID: 33725253.
31. Ghassemi T, Saghatoleslami N, Mahdavi-Shahri N, Martin MM, Gheshlaghi R, Moradi A. A comparison study of different decellularization treatments on bovine articular cartilage. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019; 13 (10): 1861–1871. doi: 10.1002/term.2936. PMID: 31314950.
32. Lin S, He Y, Tao M, Wang A, Ao Q. Fabrication and evaluation of an optimized xenogenic decellularized costal cartilage graft: preclinical studies of a novel biocompatible prosthesis for rhinoplasty. *Regenerative Biomaterials*. 2021; 8 (6): rbab052. doi: 10.1093/rb/rbab052.
33. Giraldo-Gomez DM, Leon-Mancilla B, Del Prado-Audelo ML, Sotres-Vega A, Villalba-Caloca J, Garciadiego-Cazares D et al. Trypsin as enhancement in cyclical tracheal decellularization: morphological and biophysical characterization. *Materials Science and Engineering C*. 2016. doi: 10.1016/j.msec.2015.10.094. PMID: 26652450.
34. Perea-Gil I, Uriarte JJ, Prat-Vidal C, Gálvez-Montón C, Roura S, Llucía-Valldeperas A et al. In vitro comparative study of two decellularization protocols in search of an optimal myocardial scaffold for recellularization. *American Journal of Translational Research*. 2015; 7 (3): 558–573. PMID: 26045895.
35. Басок ЮБ, Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины в лечении дефектов хрящевой ткани суставов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (4): 102–122. Basok YuB, Sevastianov VI. Tissue engineering and regenerative medicine technologies in the treatment of articular cartilage defects. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016; 18 (4): 102–122. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-102-122.
36. Sevastianov VI, Basok YuB, Kirsanova LA, Grigoriev AM, Kirillova AD, Nemets EA et al. A comparison of the capacity of mesenchymal stromal cells for cartilage regeneration depending on collagen-based injectable biomimetic scaffold type. *Life*. 2021; 11 (8): 756. doi: 10.3390/life11080756.

Статья поступила в редакцию 15.04.2023 г.

The article was submitted to the journal on 15.04.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-87-96

## СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОРИСТОСТИ ПРОТЕЗОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Е.А. Немец<sup>1</sup>, А.И. Хайруллина<sup>2</sup>, В.Ю. Белов<sup>1, 3</sup>, В.А. Сургученко<sup>1</sup>, В.Н. Василец<sup>4</sup>,  
Е.А. Волкова<sup>1</sup>, Ю.Б. Басок<sup>1</sup>, В.И. Севастьянов<sup>1, 3</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

<sup>3</sup> АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова» Российской академии наук, отделение в г. Черноголовка, Российская Федерация

Высокая хирургическая пористость (ХП) является одной из причин значительной кровопотери, а также образования гематом, поэтому снижение ХП протезов кровеносных сосудов является актуальной задачей. **Целью** данной работы была разработка технологии формирования протезов кровеносных сосудов (ПКС) малого диаметра на основе поликапролактона (ПКЛ) с биоактивным покрытием со сниженной ХП. **Материалы и методы.** Пористые ПКС с внутренним диаметром 3 мм изготавливали методом электроспиннинга из 5% раствора ПКЛ с добавлением 5–30% желатина (ПКЛ-Ж) на установке NANON-01A («МЕСС С<sup>0</sup>», Япония). Биоактивное покрытие наносили последовательной инкубацией ПКС в растворах бычьего сывороточного альбумина, гепарина и лизата тромбоцитов с фиксацией в растворе глутарового альдегида. Исследовали структуру поверхности, механические свойства образцов. Функциональные свойства биоактивных ПКС оценивали относительно их взаимодействия с клеточными культурами *in vitro*. **Результаты.** Установлено, что введение в рабочий раствор желатина приводит к снижению ХП с  $30,4 \pm 1,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин) до  $2,8 \pm 0,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин). Показано, что при соотношении ПКЛ : желатин, равном 9 : 1, для внешней и внутренней стороны образцов биоактивных ПКС характерны однородность (отсутствие дефектов) поверхности, близкие к кровеносным сосудам того же диаметра механические свойства (модуль Юнга  $6,7 \pm 2,1$  МПа, усилие до разрыва  $26,7 \pm 4,9$  Н и удлинение до разрыва  $423 \pm 80\%$ ) и способность поддерживать адгезию и пролиферацию эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926. **Заключение.** Введение в раствор ПКЛ 10% концентрации желатина (по весу полимера) приводит к снижению хирургической пористости ПКС малого диаметра, однородности его внутренней и внешней поверхности, улучшению его механических свойств без снижения способности поддерживать адгезию и пролиферацию клеток сосудистого эндотелия.

*Ключевые слова:* протез кровеносных сосудов малого диаметра, поликапролактон, желатин, хирургическая пористость, механические свойства, эндотелиальные клетки.

**Для корреспонденции:** Немец Евгений Абрамович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (968) 840-47-45. E-mail: evgnemets@yandex.ru

**Corresponding author:** Evgeniy Nemets. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (968) 840-47-45. E-mail: evgnemets@yandex.ru

# TECHNIQUE FOR REDUCING THE SURGICAL POROSITY OF SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS

E.A. Nemets<sup>1</sup>, A.I. Khairullina<sup>2</sup>, V.Yu. Belov<sup>1, 3</sup>, V.A. Surguchenko<sup>1</sup>, V.N. Vasilets<sup>4</sup>,  
E.A. Volkova<sup>1</sup>, Yu.B. Basok<sup>1</sup>, V.I. Sevastianov<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Chernogolovka, Moscow, Russian Federation

High surgical porosity (SP) is one of the causes of significant blood loss, as well as hematoma formation. So, reducing the SP of small-diameter vascular grafts (VGs) is a crucial task. The **objective** of this work was to develop a technology for the formation of polycaprolactone (PCL)-based small-diameter VGs with a bioactive coating with reduced SP. **Materials and methods.** Porous VGs with an inner diameter of 3 mm were fabricated by electrospinning from 5% PCL solution with addition of 5–30% gelatin (PCL/G) on a NANON-01A unit (MECC C<sup>o</sup>, Japan). Bioactive coating was applied by sequential incubation of VGs in solutions of bovine serum albumin, heparin and platelet lysate with fixation in a glutaric aldehyde solution. The surface structure and mechanical properties of the samples were investigated. Functional properties of the bioactive VGs were evaluated in relation to their interaction with cell cultures *in vitro*. **Results.** It was found that introduction of gelatin into the working solution reduces SP from  $30.4 \pm 1.5$  mL/(cm<sup>2</sup>·min) to  $2.8 \pm 0.5$  mL/(cm<sup>2</sup>·min). It was shown that at a PCL/gelatin ratio of 9 : 1, the outer and inner sides of the bioactive VGs samples are characterized by surface uniformity (no defects), mechanical properties close to blood vessels of the same diameter (Young's modulus  $6.7 \pm 2.1$  MPa, tensile strength  $26.7 \pm 4.9$  N and elongation to break  $423 \pm 80\%$ ) and ability to support adhesion and proliferation of human umbilical vein endothelial cell line, EA.hy926. **Conclusion.** Introduction of 10% gelatin content (by the polymer weight) into PCL solution reduces the SP of small-diameter VGs, leads to uniformity in their inner and outer surface, improvement in their mechanical properties without reducing their ability to support adhesion and proliferation of vascular endothelial cells.

*Keywords: small-diameter vascular grafts, polycaprolactone, gelatin, surgical porosity, mechanical properties, endothelial cells.*

Хирургическая пористость (ХП) является одной из важнейших характеристик протезов кровеносных сосудов (ПКС). ГОСТ 31514-2012 [1] определяет ее как проницаемость для воды или водопроницаемость – количество воды, просачивающееся через 1 см<sup>2</sup> стенки протеза за 1 мин при давлении 120 мм рт. ст. Большая проницаемость имплантата способствует образованию гематом, которые, организуясь, вызывают фиброз и уменьшение просвета протеза [2, 3]. Водопроницаемость более 50 мл/(см<sup>2</sup>·мин<sup>-1</sup>) является критерием, определяющим необходимость дополнительных усилий по снижению ХП [4, 5].

Исследование текстильных ПКС из полиэтилен-терефталата показало, что для размера пор (от 20 до 100 мкм) существует положительная корреляция ( $R^2 > 0,9$ ) между водопроницаемостью и кровопотерей, но потери крови примерно в 10 раз меньше, чем проницаемость по воде [6], что объясняется более высокой вязкостью плазмы крови и присутствием в ней форменных элементов.

Наиболее простой метод снижения хирургической пористости заключается в пропитывании готового

ПКС герметиком на основе материалов природного происхождения. Наиболее часто в качестве герметика применяют цельную кровь [1]. Метод получил название «преклоттинг» (от слова clot – сгусток, тромб). Непосредственно перед имплантацией имплантат пропитывают свежей аутологичной кровью, не содержащей антикоагулянтов, и инкубируют при 37 °С в течение интервала времени, достаточного, чтобы обеспечить образование фибрина [7]. Такой способ существует вплоть до настоящего момента, в том числе для ПКС, полученных методом электроспиннинга [8]. Кроме того, для снижения ХП сосудистых протезов с высокой пористостью в качестве источника фибрина используют фибриновый клей [9], сшитые гидрогели на основе белков (альбумина, коллагена, желатина и др. [10–13]), хондроитин сульфат [14], фиброин шелка [15], альгинат натрия [16], производные декстранов [17] и хитозан [18].

Одной из существенных проблем гидрогелевых покрытий для уменьшения пористости сосудистых протезов является достаточно высокая скорость их резорбции, что приводит к необходимости приме-

нения дополнительной сшивки [19–22]. Сшивающие агенты (диальдегиды, полиэпоксисоединения, изоцианаты и т. д.) являются токсичными веществами, которые трудно полностью удалить из объема покрытия. Кроме того, необходима дополнительная нейтрализация непрореагировавших реакционно способных групп и потенциально токсичных производных, образующихся при взаимодействии сшивающих агентов с белками.

Отличительной особенностью метода электроспиннинга является возможность получать высокопористые материалы из волокон с диаметром, изменяющимся в широком диапазоне от сотен нанометров до десятков микрометров. Варьируя параметры формирования (концентрация раствора полимера, природа растворителя, напряжение между электродами, влажность, температура и т. д.), возможно получить высокопористые материалы с различной структурой волокон, размером пор и морфологией поверхности [22–25].

Ранее полученные ПКС из чистого поликапролактона продемонстрировали ХП, близкую к предельно допустимой [26]. Задачей данного исследования было оптимизировать технологию формирования ПКС в виде трубок диаметром 3 мм со сниженной водопроницаемостью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Изготовление протезов кровеносных сосудов

Образцы трубчатых ПКС с внутренним диаметром 3 мм изготавливали методом электроспиннинга из 5% (w/w) раствора поликапролактона (ПКЛ, ММ 80000, Sigma-Aldrich, США), а также из ПКЛ с добавлением желатина (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 5–30% (по массе полимера) в гексафторизопропанол (АО НПО «ПИМ-ИНВЕСТ», Россия), на установке для электроспиннинга NANON-01A («МЕСС С<sup>0</sup>», Япония) при напряжении между электродами 25 кВ, скорости подачи раствора 4 мл/ч, расстоянии до коллектора 100 мм, скорости вращения стержня-подложки 1000 об/мин, с использованием иглы 18 G. После окончания процесса нанесения раствора полученные образцы сушили в термостате при температуре 37 °С в течение 2 ч с последующим вакуумированием для удаления следов растворителя при остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. и температуре 37 °С в течение 24 ч.

### Нанесение биологически-активного покрытия на поверхность протезов кровеносных сосудов

Для формирования биоактивного покрытия ПКС инкубировали в 1 мг/мл растворе бычьего сыворо-

точного альбумина (НПП «ПанЭко», Россия) в течение 1,5–2 ч при 37 °С, затем обрабатывали водным 1 мг/мл раствором гепарина (Sigma-Aldrich, США) в течение 1,5–2 часов при 37 °С. Фиксацию покрытия осуществляли 1% раствором глутарового альдегида в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего повторно обрабатывали 1 мг/мл раствором гепарина в течение 1,5–2 ч при 37 °С. Между стадиями и по окончании процедуры модифицирования производили трехкратную промывку ПКС в 100 мл дистиллированной воды. Полученный гепаринизированный образец высушивали при 37 °С с последующим вакуумированием при комнатной температуре и остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. и подвергали стерилизации гамма-излучением в дозе 1,5 МРад.

Необходимый объем раствора лизата тромбоцитов человека (ЛТч, «Ренам», Россия) получали его разведением в соотношении 1 : 9 раствором Хенкса, не содержащим ионы Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> (HBSS, Gibco® by Life Technologies™). Стерилизацию раствора ЛТч осуществляли фильтрованием через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Стерильные гепаринизированные образцы ПКС обрабатывали раствором ЛТч в асептических условиях в течение 1 ч при 37 °С непосредственно перед экспериментом.

### Морфология поверхности протезов кровеносных сосудов

Структуру поверхности образцов ПКС анализировали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) JSM-6360LA (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 5 кВ и увеличениях ×100 и ×500. Для создания проводящего покрытия напыляли золото на установке JFC-1600 (JEOL, Япония) в течение 40 секунд при постоянном токе 5–7 мА.

### Физико-механические характеристики протезов кровеносных сосудов

Механические испытания образцов ПКС проводили на испытательной (разрывной) машине Shimadzu EZ Test EZ-SX (Shimadzu Corporation, Япония) с программным обеспечением TrapeziumX, версия 1.2.6, при скорости растяжения 5 мм/мин.

Как в продольном, так и в поперечном направлении регистрировали следующие физико-механические характеристики образцов: максимальное удлинение, выражаемое в процентах от исходного размера образца, усилие до разрыва, выраженное в Н, а также модуль Юнга, выраженный в МПа, характеризующий способность исследуемого образца растягиваться и сжиматься.

## Культивирование эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на поверхности протезов кровеносных сосудов

Функциональные свойства образцов ПКС оценивали по взаимодействию с культурой эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 (ЭК) из коллекции ATCC (American Type Culture Collection). Все исследования проводили в асептических условиях. Перед использованием ЭК хранили в жидком азоте при температуре  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После разморозки ЭК высевали в стандартные культуральные флаконы площадью 25 или 75  $\text{cm}^2$  (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) и культивировали в полной ростовой среде (ПРС) DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л, DMEM high glucose с NEPEs, «ПанЭко», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, HyClone, США), антибиотика и антимикотика Anti-Anti (Gibco®, Life Technologies Corporation, США) и 2 мМ глутамина («ПанЭко», Россия) в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при стандартных условиях:  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , во влажной атмосфере, содержащей  $(5 \pm 1)\% \text{CO}_2$ . Перед экспериментом клетки удаляли с поверхности культурального пластика с помощью диссоциирующего реагента TrypLE™ Express Enzyme (Gibco®, Life Technologies Corporation, США) и готовили суспензию с необходимой концентрацией клеток. Исходное количество ЭК в суспензии определяли с использованием автоматического счетчика клеток (TC20™ Automated Cell Counter, BIORAD, Сингапур) с одновременным определением жизнеспособности по исключению красителя трипанового синего (BIORAD, # 145-0013, Сингапур).

Исследуемые стерильные образцы немодифицированных и модифицированных ПКС предварительно разрезали вдоль, расправляли, помещали на дно культурального плоскодонного 24-луночного планшета (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) внутренней стороной вверх и фиксировали стерильными силиконовыми кольцами и засеивали в асептических условиях. Исходная плотность посева ЭК на исследуемые образцы составляла  $5 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>. После посева планшеты с образцами культивировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при стандартных условиях в течение заданного интервала времени.

### Оценка метаболической активности и количества клеток

Метаболическую активность ЭК регистрировали с помощью реагента PrestoBlue™ HS Cell Viability Reagent (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу, рекомендуемому производителем. В лунки, содержащие исследуемые образцы и бесклеточный контрольный образец (ПРС, не содержащая клеток), добавляли 10% витального реагента

PrestoBlue™, после чего планшет инкубировали в течение 4 ч при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  во влажной атмосфере, содержащей  $(5 \pm 1)\% \text{CO}_2$ . Изменение поглощения среды регистрировали с использованием ридера для микропланшетов Spark 10M (Tecan, Австрия) с программным обеспечением Spark Control™ Magellan V1.2.20 на длинах волн 570 и 600 нм. Процент восстановленного PrestoBlue™, характеризующего метаболическую активность клеток, вычисляли по формуле (1):

$$\frac{117,216 \cdot A_{570 \text{ Обр.}} - 80,586 \cdot A_{600 \text{ Обр.}}}{117,216 \cdot A_{570}^0 - 80,586 \cdot A_{600}^0} \times 100\%, \quad (1)$$

где 117,216 и 80,586 – значения молярных коэффициентов экстинкции для окисленной формы витального реагента PrestoBlue™ на длинах волн 600 и 570 нм соответственно; 155,677 и 14,652 – значения молярных коэффициентов экстинкции для восстановленной формы витального реагента PrestoBlue™ на длинах волн 570 и 600 нм соответственно;  $A_{570 \text{ Обр.}}$  и  $A_{600 \text{ Обр.}}$  – поглощение исследуемого образца на длинах волн 570 и 600 нм соответственно;  $A_{570}^0$  и  $A_{600}^0$  – поглощение бесклеточного контрольного образца на длинах волн 570 и 600 нм соответственно.

Количество ЭК линии EA.hy926 на поверхности ПКС оценивали с помощью калибровочных кривых, линейных в полулогарифмических координатах до концентрации клеток  $0,8 \times 10^5$ . Для построения калибровочной кривой клетки высевали в плоскодонные 24-луночные культуральные планшеты (CELLSTAR® Greiner Bio-One, Германия) с плотностью посева  $1\text{--}20 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>. Через 24 ч в лунки, содержащие необходимое количество клеток и бесклеточный контрольный образец, добавляли витальный реагент PrestoBlue™, инкубировали планшет в течение 3 ч при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  во влажной атмосфере, содержащей  $(5 \pm 1)\% \text{CO}_2$ , и регистрировали изменение поглощения среды. Процент восстановленного PrestoBlue™, определенный по формуле (1), наносили на график по оси Y, по оси X откладывали соответствующее количество клеток.

### Статистическая обработка

Количественную и статистическую обработку полученных данных проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2019. Все результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния количества нанесенного полимера и концентрации введенного желатина (Ж) на хирургическую пористость ПКС представлены на рис. 1.

Минимальная ХП протезов кровеносных сосудов из чистого ПКЛ без добавления желатина составляет  $30,4 \pm 1,5$  мл/(см<sup>2</sup>·мин) и достигается при нанесении 2 мл 5% раствора [26]. Как видно из рис. 1, в случае нанесения 2 мл раствора ПКЛ-Ж независимо от концентрации желатина, добавленного в раствор ПКЛ, хирургическая пористость минимальна и составляет  $1,8 \pm 0,1$  мл/(см<sup>2</sup>·мин).

При уменьшении количества наносимого раствора до 1 мл аналогичного эффекта удастся добиться лишь в случае повышения концентрации желатина до 20 и более процентов.

Рис. 2 и 3 иллюстрирует влияние концентрации желатина, добавленного к ПКЛ, на структуру поверхности ПКС диаметром 3 мм.

Как видно из рис. 2 и 3, независимо от концентрации введенного желатина в результате его добавления происходит уменьшение диаметра волокон и повышение плотности их упаковки как с внутренней, так и с наружной стороны, чем и объясняется снижение ХП протеза. Образцы ПКЛ-желатин с концентрацией желатина 5 и 15% имеют частично пористую структуру внутренней стороны (рис. 2) с включениями обширных областей, образованных спаянными нитями, а при концентрации желатина 20% внутренняя поверхность ПКС выглядит монолитной с незначительным количеством пор на поверхности.

В случае концентрации желатина 10 и 30% (рис. 2) на внутренней стороне ПКЛ-Ж наблюдается сохранение высокопористой структуры, образованной отдельными нитями субмикронного размера. Несколько предпочтительнее выглядит образец с 10% желатина в силу минимальных деформаций вследствие меньшей адгезии к поверхности стержня-электрода.

С внешней стороны (рис. 3) протезы из ПКЛ-Ж демонстрируют более пористую структуру поверхности по сравнению с внутренней стороной (рис. 2). Более того, если при концентрации желатина, равной 20%, внутренняя поверхность ПКС выглядит практически монолитной (рис. 2), то внешняя поверхность демонстрирует выраженную пористую структуру с большим количеством открытых пор. Одновременно с повышением пористости на внешней поверхности всех исследованных протезов за исключением образца, содержащего 10% желатина, наблюдаются следы выраженной механической деформации в результате отделения ПКЛ-Ж от подложки.

Таким образом, добавление желатина в ПКЛ в концентрации 10% (по массе полимера) является оптимальным с точки зрения формирования ПКС с высокопористой структурой и минимальной деформацией как внутренней, так и внешней поверхностей (рис. 4).

В таблице приведены экспериментальные результаты, характеризующие влияние концентрации желатина

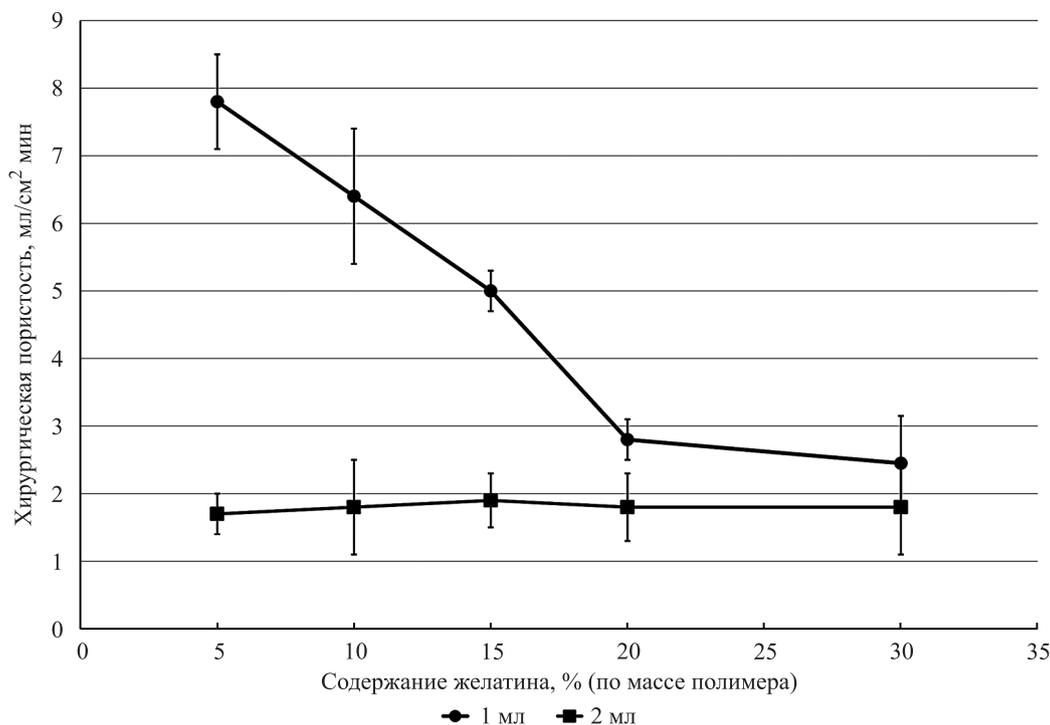


Рис 1. Влияние концентрации желатина, добавленного к ПКЛ, и объема использованного раствора на хирургическую пористость ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 1. Effect of the content of gelatin added to PCL and volume of the solution used on the surgical porosity of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, solution flow rate 4 mL/hour

тина на физико-механические характеристики ПКС различного состава.

Как видно из таблицы, добавление желатина в ПКЛ сопровождается формированием более проч-

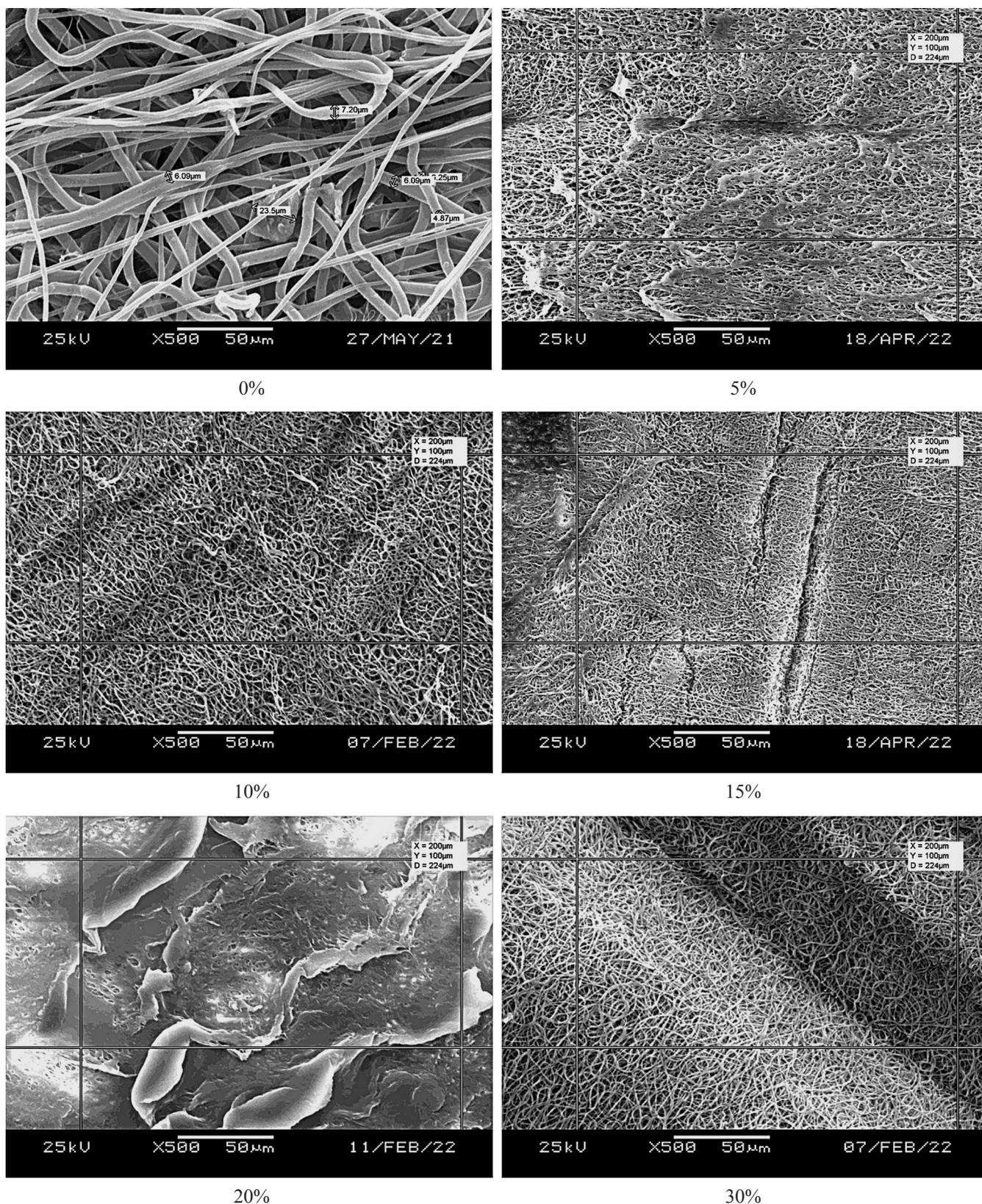


Рис. 2. Влияние концентрации желатина на микроструктуру внутренней поверхности ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 2. Effect of gelatin content on the microstructure of the inner surface of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour

ного ПКС, что является необходимым для изделия, функционирующего в условиях постоянных физи-

ческих нагрузок. При этом влияние добавления желатина на максимальное удлинение незначительно.

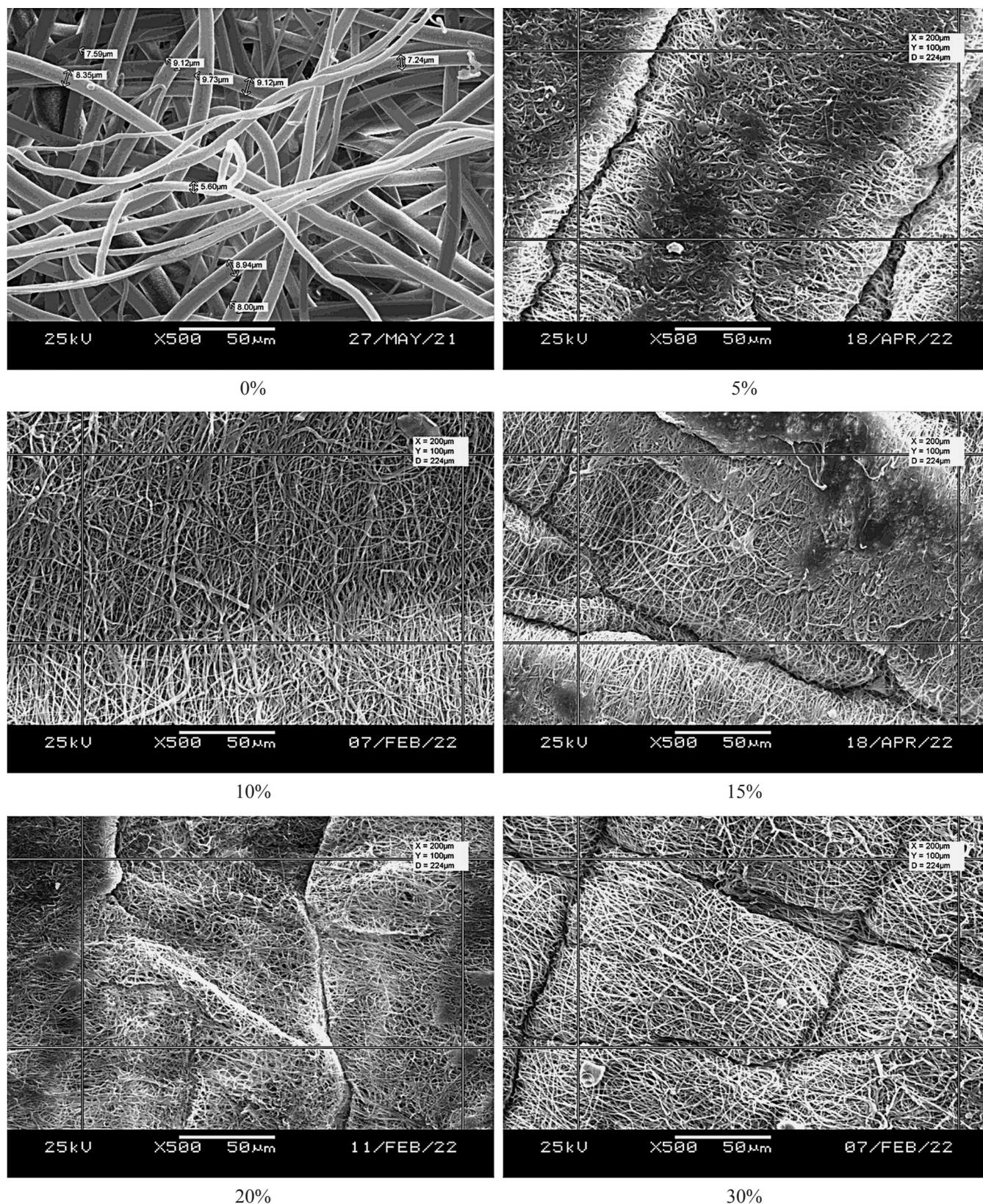


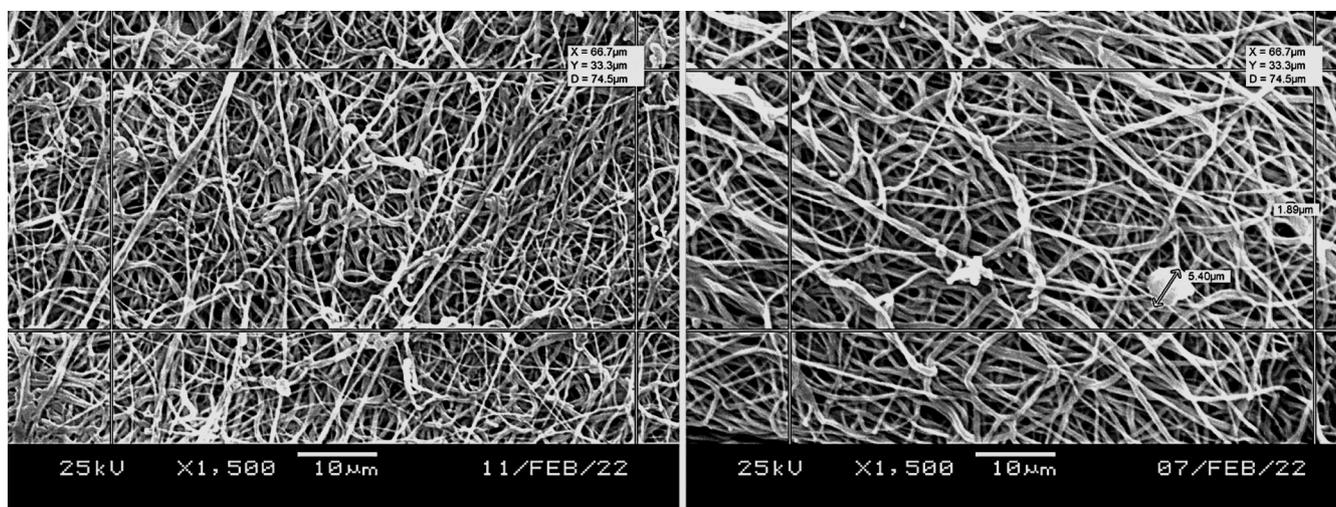
Рис. 3. Влияние концентрации желатина на микроструктуру внешней поверхности ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 3. Effect of gelatin content on the microstructure of the outer surface of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour

В то же время присутствие желатина приводит к повышению модуля Юнга, что нежелательно, так как полученные значения превышают характерные для естественных артериальных кровеносных сосудов человека того же диаметра [27]. Среди ПКС с ХП, сниженной за счет добавления желатина, наиболее перспективным с точки зрения формирования тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра является вариант с добавлением

10% желатина (ПКЛ-Ж 10), так как он демонстрирует повышенную прочность и минимальные значения модуля Юнга, лишь незначительно отличающиеся от полученных в случае ПКС из чистого ПКЛ.

Изучение взаимодействия ПКС из ПКЛ-Ж 10, модифицированных биоактивным покрытием, с культурой ЭК человека линии EA.hy926 показало, что клетки активно адгезируют к исследуемой поверхности (точка 24 ч), а после 168 часов куль-



Внутренняя сторона

Внешняя сторона

Рис. 4. Структура поверхности ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, концентрация желатина 10%, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч

Fig. 4. Structure of the surface of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, gelatin content 10%, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour

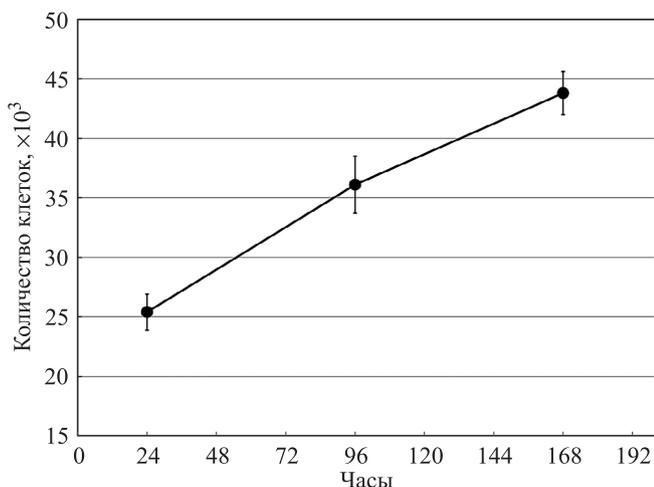


Рис. 5. Пролиферация эндотелиальных клеток линии EA.hy926 на внутренней поверхности ПКС из ПКЛ-Ж 10 с нанесенным биоактивным покрытием. Исходная плотность посева  $5 \times 10^4$  кл/см<sup>2</sup>

Fig. 5. Proliferation of human umbilical vein endothelial cell line, EA.hy926, on the inner surface of bioactive-coated PCL/G10-based VGs. Initial seeding density of  $5 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup>

Таблица

**Влияние концентрации желатина на физико-механические характеристики ПКС из ПКЛ-Ж. Диаметр 3 мм, объем 2 мл, скорость подачи раствора 4 мл/ч**

**Effect of the content of gelatin on the physical and mechanical characteristics of PCL/G-based VGs. Diameter 3 mm, volume 2 mL, solution flow rate 4 mL/hour**

Содержание желатина, %	Модуль Юнга, МПа	Усилие до разрыва, Н	Удлинение до разрыва, %
0	5,5 ± 1,1	10,9 ± 1,6	477 ± 38
5	11,3 ± 2,1	22,0 ± 4,7	441 ± 48
10	6,7 ± 0,7	26,7 ± 4,9	423 ± 80
15	10,7 ± 3,8	27,7 ± 3,4	432 ± 57
20	10,1 ± 4,7	26,7 ± 7,5	440 ± 129
30	11,7 ± 3,1	23,3 ± 2,9	448 ± 34

тивирования их количество практически удваивается (рис. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление желатина в ПКЛ концентрации 10% (по весу полимера) эффективно с точки зрения снижения хирургической пористости протезов кровеносных сосудов малого диаметра, обеспечивает необходимые физико-механические свойства, а также минимальную деформацию протеза с внутренней и внешней стороны. Подтверждена способность ПКС с нанесенным биоактивным покрытием поддерживать адгезию и пролиферацию клеток сосудистого эндотелия. Следующим шагом является исследование гемосовместимых и функциональных свойств разработанного образца биоактивного ПКС малого диаметра *in vivo*.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Протезы кровеносных сосудов. Общие технические требования. Методы испытаний: ГОСТ 31514-2012. Дата введения 01.01.2015. М.: Стандартинформ, 2015. Blood vessel prostheses. General technical requirements. Test methods: GOST 31514-2012. Date of introduction 01.01.2015. М.: Standartinform, 2015.
2. Szentivanyi A, Chakradeo T, Zernetsch H, Glasma-cher B. Electrospun cellular microenvironments: understanding controlled release and scaffold structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011; 63: 209–220.
3. Новикова СП, Салохединова РР, Лосева СВ, Николашина ЛН, Левкина АЮ. Анализ физико-механических и структурных характеристик протезов кровеносных сосудов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 54: 27–33. Novikova SP, Salokhedino-va RR, Loseva SV, Nikolashina LN, Levkina AYU. Analysis of physico-mechanical and structural characteristics of vascular prostheses. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2012; 54: 27–33.
4. Wesolowski SA, Fries CC, Karlson KE, De Bakey M, Sawyer PN. Porosity: primary determinant of ultimate fate of synthetic vascular grafts. *Surgery.* 1961; 50: 91–96.
5. Лебедев ЛВ, Плотник ЛЛ, Смирнов АД. Протезы кровеносных сосудов. Л.: Медицина, 1981; 192. Lebe- dev LV, Plotnik LL, Smirnov AD. Protezy krovenosnykh sosudov. L.: Medicina, 1981; 192.
6. Guan G, Yu C, Fang X, Guidoin R, King MW, Wang H, Wang L. Exploration into practical significance of integral water permeability of textile vascular grafts. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2021; 19: 22808000211014007. doi: 10.1177/22808000211014007.
7. Yates SG, Barros D'Sa AA, Berger K, Fernandez LG, Wood SJ, Rittenhouse EA et al. The preclotting of porous arterial prostheses. *Ann Surg.* 1978; 188: 611–622.
8. Joseph J, Domenico Bruno V, Sulaiman N, Ward A, Johnson TW, Baby HM et al. A novel small diameter nano- textile arterial graft is associated with surgical feasibility and safety and increased transmural endothelial ingrowth in pig. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20: 71. doi: 10.1186/ s12951-022-01268-1.
9. Hisagi M, Nishimura T, Ono M, Gojo S, Nawata K, Kyo S. New pre-clotting method for fibrin glue in a non- sealed graft used in an LVAD: the KYO method. *J Artif Organs.* 2010; 13: 174–177. doi: 10.1007/s10047-010- 0504-1.
10. Weadock KS, Goggins JA. Vascular graft sealants. *J Long Term Eff Med Implants.* 1993; 3: 207–22.
11. Copes F, Pien N, Van Vlierberghe S, Boccafoschi F, Man- tovani D. Collagen-Based Tissue Engineering Strategies for Vascular Medicine. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 166. doi: 10.3389/fbioe.2019.00166.
12. Zdrahala RJ. Small caliber vascular grafts. Part I: sta- te of the art. *J Biomater Appl.* 1996; 10: 309–329. doi: 10.1177/088532829601000402.
13. Drury JK, Ashton TR, Cunningham JD, Maini R, Pol- lock JG. Experimental and clinical experience with a gelatin impregnated Dacron prosthesis. *Ann Vasc Surg.* 1987; 1: 542–547.
14. Fortin W, Bouchet M, Therasse E, Maire M, Héon H, Aji A et al. Negative In Vivo Results Despite Promising In vitro Data With a Coated Compliant Electrospun Polyurethane Vascular Graft. *J Surg Res.* 2022; 279: 491–504. doi: 10.1016/j.jss.2022.05.032.
15. Huang F, Sun L, Zheng J. In vitro and in vivo characteriza- tion of a silk fibroin-coated polyester vascular prosthesis. *Artif Organs.* 2008; 12: 932–941. doi: 10.1111/j.1525- 1594.2008.00655.x.
16. Lee JH, Kim WG, Kim SS, Lee JH, Lee HB. Development and characterization of an alginate-impregnated polyester vascular graft. *J Biomed Mater Res.* 1997; 36: 200–208. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199708)36:2<200::aid- jbm8>3.0.co;2-o.
17. Lisan A, Butruk B, Wasiak I, Ciach T. Dextran/Al- bumin hydrogel sealant for Dacron(R) vascular pros- thesis. *J Biomater Appl.* 2014; 28: 1386–1396. doi: 10.1177/0885328213509676.
18. Madhavan K, Elliott WH, Bonani W, Monnet E, Tan W. Mechanical and biocompatible characterizations of a readily available multilayer vascular graft. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2013; 101: 506–519. doi: 10.1002/jbm.b.32851.
19. Немец ЕА, Панкина АП, Сургученко ВА, Севастья- нов ВИ. Биостабильность и цитотоксичность меди- цинских изделий на основе сшитых биополимеров. *Вестник трансплантологии и искусственных ор- ганов.* 2018; 20 (1): 79–85. Nemets EA, Pankina AP, Surguchenko VA, Sevastianov VI. Bistability and cyto- toxicity of medical devices based on cross-linked biopoly-

- mers. *Rus J Transpl Artif Organs*. 2018; 20 (1): 79–85. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-79-85.
20. Глушкова ТВ, Овчаренко ЕА, Роголина НВ, Клышников КЮ, Кудрявцева ЮА, Барбараш ЛС. Дисфункции эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца. *Кардиология*. 2019; 59 (10): 49–59. *Glushkova TV, Ovcharenko EA, Rogulina NV, Klyshnikov KYu, Kudryavtseva YuA, Barbarash LS*. Dysfunction Patterns of Epoxy-Treated Tissue Heart Valves. *Cardiology*. 2019; 59 (10): 49–59. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n327.
21. Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54: 13–36. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00240-x.
22. Chernonosova VS, Laktionov PP. Structural Aspects of Electrospun Scaffolds Intended for Prosthetics of Blood Vessels. *Polymers (Basel)*. 2022; 14: 1698. doi: 10.3390/polym14091698.
23. Fioretta ES, Simonet M, Smits AI, Baaijens FP, Bouten CV. Differential response of endothelial and endothelial colony forming cells on electrospun scaffolds with distinct microfiber diameters. *Biomacromolecules*. 2014; 15: 821–829. doi: 10.1021/bm4016418.
24. Azimi B, Nourpanah P, Rabiee M, Arbab SJ. Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber: An Overview. *Engineered Fibers Fabrics*. 2014; 9: 74–90. doi: 10.1177/155892501400900309.
25. Reid JA, McDonald A, Callanan A. Electrospun fibre diameter and its effects on vascular smooth muscle cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2021; 32: 131. doi: 10.1007/s10856-021-06605-8.
26. Nemets EA, Surguchenko VA, Belov VYu, Xajrullina AI, Sevastyanov VI. Porous Tubular Scaffolds for Tissue Engineering Structures of Small Diameter Blood Vessels. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2023; 14: 400–407. doi: 10.1134/S2075113323020338.
27. Лебедев АВ, Бойко АИ. Зависимость прочности сваренных кровеносных сосудов от диаметра, толщины и модуля Юнга стенки. *Биомедицинская инженерия и электроника*. 2014; 2: 54–61. *Lebedev AV, Boyko AI*. Zavisimost' prochnosti svarennykh krovenosnykh sosudov ot diametra, tolshchiny i modulya Yunga stenki. *Bio-medical Engineering and Electronics*. 2014; 2: 54–61.

Статья поступила в редакцию 30.06.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 30.06.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-97-105

## АНАЛОГИ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТНОШЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО ПУЛА СТВОЛОВЫХ И НЕЗРЕЛЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ДЛЯ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

*А.Н. Шутко<sup>1</sup>, О.А. Герасимова<sup>1, 2</sup>, Н.В. Марченко<sup>1, 2</sup>, И.И. Тилеуберганов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** изучить применимость нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) для мониторинга состояния реципиентов и возможной минимизации поддерживающей иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после трансплантации печени (ТП). **Материалы и методы.** Образцы крови 19 реципиентов с удовлетворительной функцией трансплантата исследованы методом проточной цитофлуориметрии в различные сроки после ТП с использованием маркеров стволовых гемопоэтических клеток CD133, их CD31-производных и белка альфа-фетопротейна (АФП) в сравнении с конвенциональным НЛО. **Результаты.** Применение аналогов НЛО с CD133 и CD31 для мониторинга состояния трансплантата печени обусловлено их высоким представительством в ткани печени. Их значения изменяются в отдаленном посттрансплантационном периоде (от 1,5 до 6–7 лет после ТП)  $\approx 20$ -кратно и разнонаправленно, но при условии измерения только их коммитированных к печени клеточных фракций, несущих маркер АФП. **Заключение.** В отличие от обычного НЛО поддержание достигнутого к 1,5 годам после ТП наименьшего уровня «аналога» НЛО CD31/AFP можно считать критерием успешности иммуносупрессивной терапии в позднем периоде после трансплантации печени. Разработанная методика может быть использована для принятия решения о сокращении или прекращении медикаментозной профилактики отторжения.

*Ключевые слова:* нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, стволовые гемопоэтические клетки (СГК), CD133, CD31, альфа-фетопротейн, трансплантация печени.

## EQUIVALENTS OF THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO OF CIRCULATING POOL OF STEM AND IMMATURE HEMATOPOIETIC CELLS FOR ASSESSING LIVER TRANSPLANT STATUS

*A.N. Shutko<sup>1</sup>, O.A. Gerasimova<sup>1, 2</sup>, N.V. Marchenko<sup>1, 2</sup>, I.I. Tileubergenov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Objective:** to study the applicability of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for monitoring recipient status and for possible minimization of maintenance immunosuppression in the long-term period after liver transplantation (LT). **Materials and methods.** Blood samples of 19 recipients with satisfactory graft function were examined by flow cytometry at various time periods after LT using hematopoietic stem cell markers CD133, their CD31 derivatives, and alpha-fetoprotein (AFP), compared with the conventional NLR. **Results.** The use of NLR equivalents with CD133 and CD31 to assess liver transplant status is due to their high representation in liver

**Для корреспонденции:** Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

**Corresponding author:** Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

tissue. Their values change in the long-term posttransplant period (from 1.5 to 6–7 years following LT)  $\approx$ 20-fold and in different directions, but only when measuring their commissural to the liver cell fractions bearing the AFP marker. **Conclusion.** In contrast to the conventional NLR, maintenance of the lowest level of CD31 AFP, an NLR «equivalent», achieved at 1.5 years after LT, can be considered a criterion for the success of immunosuppressive therapy in the long-term post-LT period. The developed technique can be used to decide on whether to reduce or discontinue medication-assisted prophylaxis of graft rejection.

*Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio, hematopoietic stem cells (HSCs), CD133, CD31, alpha-fetoprotein, liver transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

С влиянием иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после трансплантации печени (ТП) связан целый комплекс осложнений, которые ограничивают срок жизни реципиентов. Среди причин негативных исходов лидируют малигнизации, инфекции, кардиоваскулярные и нефрологические проблемы [1]. Поэтому актуальным является поиск рациональных путей ослабления нежелательных эффектов иммуносупрессии после ТП. Исходя из анализа современной литературы, минимизацию иммуносупрессии вплоть до полной ее отмены относят к основным подходам наряду с интраоперационной и отсроченной индукцией толерантности, индивидуализацией и рационализацией режимов с целью уменьшения частоты развития побочных эффектов препаратов. С клинической позиции толерантность определяется как сохранение стабильной функции трансплантата у реципиента, не принимающего иммунодепрессанты. К сожалению, результаты экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов толерантности, пока не выявили надежных биомаркеров толерантности [2]. При сложности и противоречивости молекулярных механизмов единственным надежным способом подтверждения толерантности является отсутствие отторжения после преднамеренного прекращения иммуносупрессии.

В поиске надежного контроля состояния реципиента при минимизации иммуносупрессии авторы обратили внимание на соотношение нейтрофилов к лимфоцитам крови (НЛО), которое принято считать простым и универсальным критерием тяжести различных патологических состояний человека [3]. Увеличение количества нейтрофилов в НЛО отражает воспаление, в то время как лимфопения связана с соматическим истощением и гипоцеллюлярностью кроветворной ткани [4]. НЛО может использоваться при отборе пациентов, перспективных для трансплантации [5]. НЛО, измеренное в течение 12 месяцев после трансплантации печени (ТП), предсказывает общую выживаемость в ближайшие 7–9 лет и тесно коррелирует с маркерами адекватности нутритивного статуса [6]. Укорочение теломер лимфоцитов с возрастом превосходит таковое гранулоцитов, свидетельствуя косвенно о большем расходе

юных клеток лимфоидного ряда для обеспечения жизнедеятельности организма, и возможно, о вкладе слабо дифференцированных лимфоидных клеток в формирование прогностических свойств показателя НЛО. Кроме того, часть юных клеток «коммитированы» к ткани печени присутствием маркера альфа-фетопротейна (АФП) [7–11].

Проблема длительного выживания, равно как и поддержания функционального состояния трансплантата печени, у части реципиентов может быть связана с истощением пролиферативного потенциала лимфоцитарного ростка костного мозга (произведение числа стволовых/прогениторных лимфоцитов крови на митотическую активность), величина которого лимитирует продолжительность жизни при естественном старении организма [12]. Однако прямые сведения о применении показателя с целью контроля объема иммуносупрессивной терапии в отдаленном периоде после ТП в литературе отсутствуют, с учетом всех особенностей незрелых клеток авторами предположено, что «аналоги» НЛО с такими клетками могут быть более чувствительным показателем по сравнению с общепринятым НЛО, в частности для решения проблем минимизации иммуноподавляющей терапии в отдаленном периоде.

**Цель исследования:** сравнительное изучение обычного НЛО и его «аналогов» с клетками крови низкой степени дифференцировки/зрелости для более надежного мониторинга состояния реципиентов и принятия дальнейших решений о минимизации поддерживающей иммуносупрессивной терапии в позднем периоде после ТП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты.** Изучены результаты обследования 19 реципиентов трансплантата печени в лаборатории трансплантации и исследования стволовых клеток Российского центра радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова», Санкт-Петербург). Пациентов наблюдали в сроки от 5 дней до 120 мес. после ТП, из них мужчин 9, женщин 10, средний возраст на момент операции  $44,9 \pm 9,1$  года. В течение всего периода наблюдения выполняли клинический и биохимический анализ крови, УЗИ брюшной полости с эластометрией, контролировали концентрацию

такролимуса в крови и поддерживали ее на уровне 3–5 нг/мл. Рассчитывали среднее НЛЮ через 1, 3, 5 и 10 лет после ТП. Распределение по нозологическим вариантам перед ТП представлено на рис. 1. Удовлетворительной считали функцию трансплантата при отсутствии отклонений от нормативных значений билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ГГТП в сыворотке крови, при отсутствии нарушения кровообращения в трансплантате по данным УЗИ и МСКТ в динамике.

**Материалы.** Образцы крови объемом 7–8 мл были получены в различные сроки после ТП и проанализированы в день получения, без хранения. Жизнеспособность мононуклеарных клеток (МНК) из всей интерфазной зоны градиента плотности Фиколла контролировали с помощью теста на исключение трипанового синего. Перед цитометрическим фенотипированием клетки окрашивали в соответствии со стандартными процедурами для выявления форм в синтетической (S) и митотической фазах (M) клеточного цикла реагентом Hoechst 33342 (бис бензимидазольный флуорохром; Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). CD133, CD31 клетки, CD133АФП и CD31АФП двойные положительные клетки окрашивали с использованием стандартного протокола Miltenyi Biotec для антител CD133/2, конъюгированных с аллофикоцианином (APC), протокола BD Bioscience Pharmingen для антител CD31, конъюгированных с изотиоцианатом флуоресцеина (FITC), и R&D Systems протокола для антител АФП, конъюгированных с фикоэритрином (PE). Использован проточный цитометр LSRFortessa (Бектон Дикинсон, Сан-Хосе, Калифорния, США). Фракции лимфоцитов и гранулоцитов разделяли на графиках прямого (FSC) и бокового (SSC) рассеяния света, клеточный мусор исключали. Красный лазер (640 нм, 40 МВт) использовали для обнаружения клеток CD133+, синий лазер (480 нм, 50 МВт) использовали для обнаружения клеток АФП и CD31 и ультрафиолетовый (UV) лазер (355 нм, 20 МВт) для клеток, меченных Hoechst 33342. Процент положительных клеток рассчитывали путем вычитания значения для антител соответствующего контрольного изотипа. Для обнаружения CD133-клеток дважды регистрировали не менее 500 000 событий. Точечный график излучения Hoechst 33342 в синей (ось x) и красной (ось y) длинах волн использовался для разделения событий (G0 + G1), S и (G2 + M) фаз. Отдельные параметры оценивались статистически с вычислением среднего значения M, стандартного отклонения ( $\pm\sigma$ ) и стандартной ошибки ( $\pm m$ ). Средние значения M сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента и вероятности p. Взаимосвязи параметров на графиках анализировали путем аппроксимации точек данных линиями регрессии, которые автоматически выполняются и описываются математическими

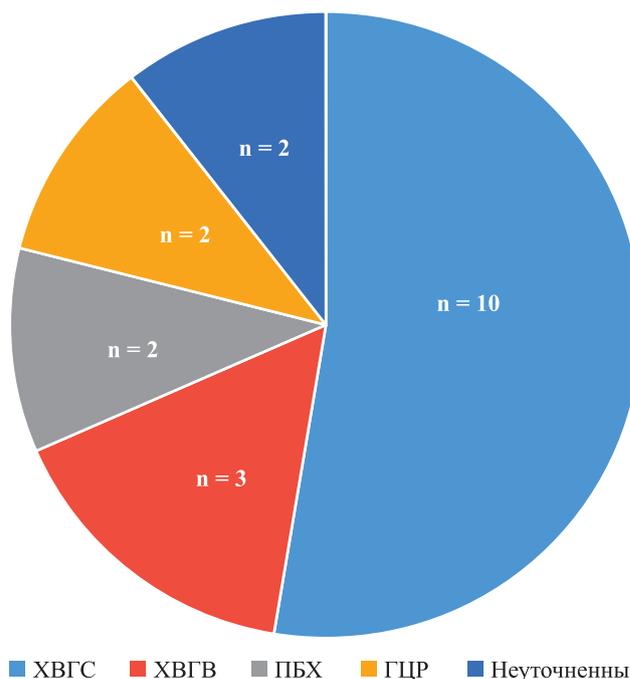


Рис. 1. Варианты цирроза печени перед ТП: ХВГС – хронический вирусный гепатит С; ХВГВ – хронический вирусный гепатит В; ПБХ – первичный билиарный холангит; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

Fig. 1. Variants of liver cirrhosis before LT: ХВГС – chronic viral hepatitis C; ХВГВ – chronic viral hepatitis B; ПБХ – primary biliary cholangitis; ГЦР – hepatocellular carcinoma; неуточненный – unspecified cirrhosis

функциями в программе Excel, включая коэффициент соответствия  $R^2$ . На графиках представлены только те линии регрессии, которые имели максимальное значение  $R^2$ , что означает предельное соответствие между расположением точек и выбранным типом аппроксимирующей кривой / математической функцией из всех, предлагаемых программой (линейная, экспоненциальная, показательная, логарифмическая, степенная, многочленная, параболическая). Уравнения для линий регрессии приведены на графиках. В качестве статистической меры соответствия линий регрессии данным, введенным в программу, использовали общепринятый критерий достоверности  $p (\leq 0,05)$ , определяемый по t-тесту  $= R/m_R = \sqrt{R^2 \times (n-2) / (1-R^2)}$  [12]. Уравнения для линий регрессии приведены на графиках.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассчитанное среднее НЛЮ у реципиентов в сроки 3, 5, 10 лет достоверно не различалось, составляя  $2,19 \pm 0,63$ ,  $2,17 \pm 0,87$  и  $2,1 \pm 0,58$  по данным клинического анализа крови. Динамика содержания нейтрофилов и лимфоцитов, по данным проточной цитометрии (рис. 2 и 3), разнонаправленна, указывает на максимальные средние величины НЛЮ до 7 в течение первых 10 дней после ТП, с последующей

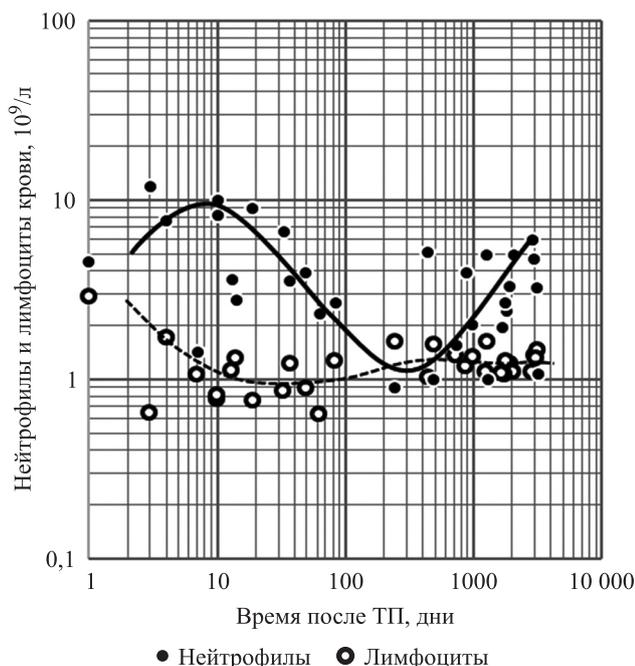


Рис. 2. Динамика лимфоцитов и нейтрофилов в течение длительного периода после ТП

Fig. 2. Dynamics of lymphocytes and neutrophils over a long period after LT

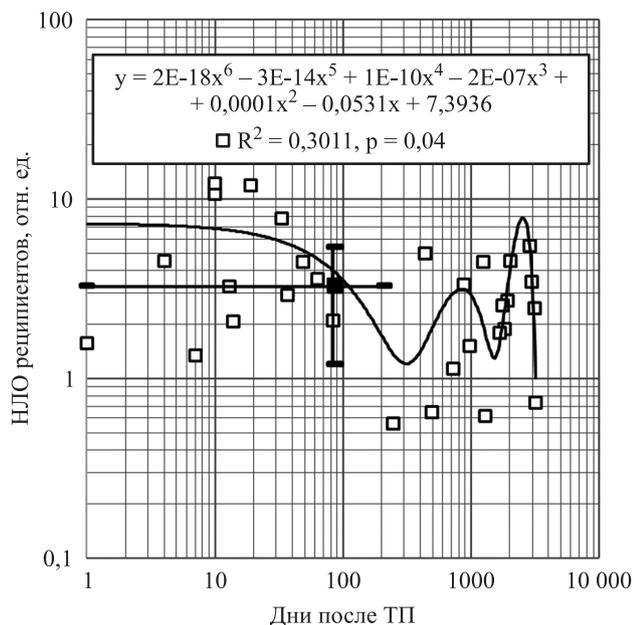


Рис. 3. Динамика обычного НЛО в течение раннего (до 350 дней) и позднего (до 3200 дней) периодов после ТП. Линия аппроксимации показывает вероятную динамику усредненного показателя ( $p = 0,04$ ). Черный квадрат: среднее ( $M \pm \sigma$ ) для НЛО 12 пациентов из листа ожидания ТП

Fig. 3. Dynamics of normal NLR within the early (up to 350 days) and late (up to 3200 days) periods after LT. The approximation line shows the likely dynamics of the average indicator ( $p = 0.04$ ). Black square: mean ( $M \pm \sigma$ ) for NLR of 12 patients from the LT waiting list

нормализацией до  $\approx 1$  к 250–500 дням, сменяющейся повторным длительным увеличением соотношения нейтрофилов к лимфоцитам до  $\approx 4$  к восьми годам после ТП. Поэтому все время исследования было разделено на относительно ранний и поздний периоды. Первичное снижение НЛО в относительно ранний, до полутора лет, период следует расценивать как позитивный эффект ТП. Оно начинается при средней величине, несколько большей, чем средний уровень НЛО у ожидающих трансплантацию (рис. 3, черный квадрат на графике), который был определен в более ранних исследованиях. Однако отклонения средних величин НЛО в ранний и особенно поздний периоды оказались сопоставимыми с уже известными из литературы данными, следовательно, не удовлетворяющими задачам исследования.

С течением времени после ТП процентное содержание лимфоцитов в синтетической фазе клеточного цикла (S-фаза) увеличивается, а соотношение митозов к синтезам (M/S) снижается (рис. 4). Среднее значение фазы S в позднем периоде ( $2,98 \pm 0,74$ ) в 8 раз ( $p = 0,003$ ) превышает значения раннего периода ( $0,35 \pm 0,22$ ). Среднее отношение M/S в позднем периоде ( $0,051 \pm 0,023$ ), наоборот, в 80 раз ( $p = 0,003$ ) меньше среднего отношения раннего периода ( $4,25 \pm 3,49$ ), что, однако, не подтверждается статистически ( $p = 0,21$ ). Такое сочетание указывает на турбулентный режим пролиферации, классифицируемый как аномальный (синхронный). Тем не менее общий тренд к снижению M/S в объединенных периодах (пунктирная линия на рис. 4) подтверждается степенной аппроксимацией:  $M/S = 5,13x^{-0,649}$ ,  $R^2 = 0,362$ ,  $p < 0,001$ . Таким образом, синтез ДНК лимфоцитов в отдаленном периоде после ТП увеличивается, но это не сопровождается увеличением митотической активности, что указывает на турбулентный характер лимфоцитопозеза и повышенную вероятность апоптоза клеток в премитотическую фазу клеточного цикла. В целом синтетическая активность не удовлетворяет задаче исследования, хотя и дополняет характеристику отдаленного периода существенным дефицитом клеточных делений в нем.

Средние значения «аналогов» НЛО в относительно раннем и позднем периодах для субпопуляций CD133, CD133АФП, CD31, и CD31АФП представлены в таблице. В ней приведены значения только пулов гранулоцитов (Г), поскольку НЛО является результатом арифметического деления процентного содержания субпопуляции гранулоцитов на процентное содержание субпопуляции лимфоцитов. Гранулоцитарные составляющие НЛО и его аналогов кратно (не более 5) уменьшаются в отдаленном периоде, за исключением CD133АФП. Ожидаемого при этом снижения самих аналогов не происходит, за исключением CD31АФП, где оно непропорционально велико

(≈20-кратно), что свидетельствует о паритетном увеличении и лимфоцитарной составляющей данного аналога. Исходя из усредненных по периодам данных (табл.) и сравнения с обычным НЛЮ, субпопуляция

CD31АФП оказалась не только количественно, но и статистически предпочтительной.

Рассмотрение кинетических характеристик CD31АФП подтверждает и дополняет это заключение

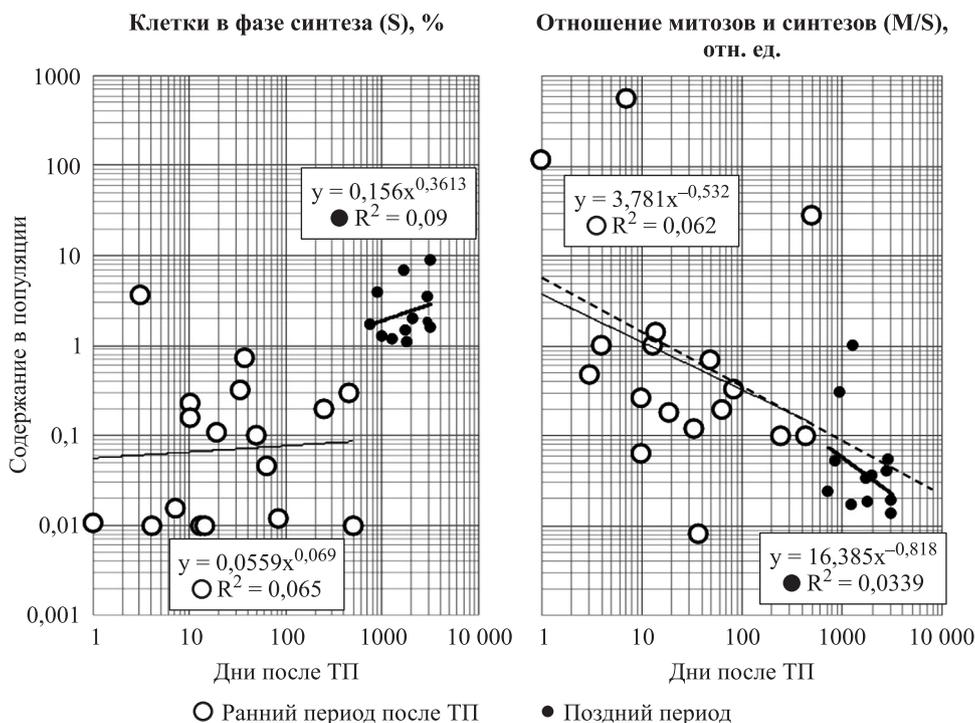


Рис. 4. Пролиферативная активность лимфоцитов после ТП. Пунктир – направленность изменений, общая для двух периодов. Значения r для всех уравнений >>0,05

Fig. 4. Proliferative activity of lymphocytes after LT. The dotted line is the direction of change common to the two periods. P values for all equations >>0.05

Таблица 1

**Средние значения «аналогов» гранулоцитарно/лимфоцитарных отношений (M ± m) для субпопуляций CD133, CD133АФП, CD31, CD31АФП в относительно раннем (Р) и более позднем (П) периодах после ТП**

**Mean values of «equivalents» of granulocyte/lymphocyte ratios (M ± m) for CD133, CD133 AFP, CD31, CD31 AFP subpopulations at relatively early (E) and late (L) periods after LT**

Параметры	Обычное НЛЮ*	«Аналоги» НЛЮ				Среднее время раннего и позднего периодов (M ± σ), дни
		CD 133	CD133АФП	CD31	CD31АФП	
Гранулоциты, %	5,27 ± 0,83*	0,72 ± 0,145	0,308 ± 0,096	59,04 ± 6,36	57,33 ± 6,44	Р 89 ± 153* Р 29,7 ± 30
Гранулоциты, %	3,1 ± 0,42*	0,257 ± 0,043	0,527 ± 0,428	12,83 ± 2,01	10,72 ± 2,1	П 1891 ± 850* П 1937 ± 905
r (между периодами)	0,048*	0,008	0,62	<0,001	<0,001	<0,001* <0,001
НЛЮ	6,8 ± 1,83*	13,85 ± 3,78	48,9 ± 22,57	10,9 ± 4,97	229,86 ± 60,65	Р 89 ± 153* Р 29,7 ± 30
НЛЮ	2,6 ± 0,39*	7,97 ± 2,57	44,81 ± 11,74	2,89 ± 0,79	10,58 ± 3,44	П 1891 ± 850* П 1937 ± 905
r (между периодами)	0,04*	0,21	0,53	0,13	0,003	<0,001* <0,001

Примечание. \* – данные с обычным НЛЮ приведены для сравнения.

Note. \* – Data with normal NLR are given for comparison.

ние (рис. 5). Раннее снижение НЛО-«аналога» для коммитированных к печени CD31АФП-клеток достоверно (рис. 5, в центре, табл.), в отличие от некоммитированных CD31 (рис. 5, слева). Уменьшение значений аналога CD31АФП в раннем периоде происходит синфазно со снижением конвенционального показателя НЛО (рис. 3), что может трактоваться как благоприятный признак. Последующий подъем CD31АФП в отдаленном периоде формируется за счет параллельных подъема гранулоцитарного и падения лимфоцитарного компонентов «аналога» (рис 5, справа). Этот феномен может лежать в основе поздних проблем у реципиентов, связанных с поддерживающей иммуносупрессивной терапией. Кинетика изменений аналога CD133АФП (рис. 6, справа) инвертирована по отношению к «аналогу» CD31АФП. Значительное его снижение в отдаленном периоде ( $p = 0,0015$ ) делает «аналог» CD133АФП вторым претендентом на определение состояния трансплантата, но только в поздние сроки, так как его средние величины в двух периодах достоверно не отличаются (табл.). Уменьшение CD133АФП в отдаленном периоде формируется за счет существенного снижения гранулоцитарного компонента в общем пуле CD133АФП и умеренного снижения лимфоцитарного компонента. Наиболее вероятным механизмом инверсии кинетических трендов CD31АФП-лимфоцитов и CD31АФП-гранулоцитов

в отдаленном периоде (рис. 5, справа) является то, что CD31-клетки являются ближайшими потомками СГК CD133 в ряду последовательной дифференцировки. В этом случае количественные изменения противоположной направленности возникают только при продукции клеток в режиме симметричного (истощенного) кроветворения, что подтверждается нарастающим дефицитом митотической активности (рис. 4).

Таким образом, выявлено два «аналога» НЛО – с CD133АФП и CD31АФП, перспективных для мониторинга реципиентов в отдаленном периоде, которые существенно превышают возможности конвенционального НЛО. Оба плавно и статистически достоверно изменяются на протяжении отдаленного периода  $\approx$  в 20 раз, тогда как конвенциональное НЛО практически не меняется (рис. 3, пунктир; рис. 6, слева) в сроки от 17 до 106 месяцев после ТП. Противоположно-направленные экспоненциальные изменения двух «аналогов» НЛО происходят с периодом удвоения  $\approx$  1,5 года. Прогностические возможности этих показателей требуют дальнейших исследований в условиях минимизации иммуносупрессивной терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных данных, относительно ранний период от 0 до 1,5 года после ТП представ-

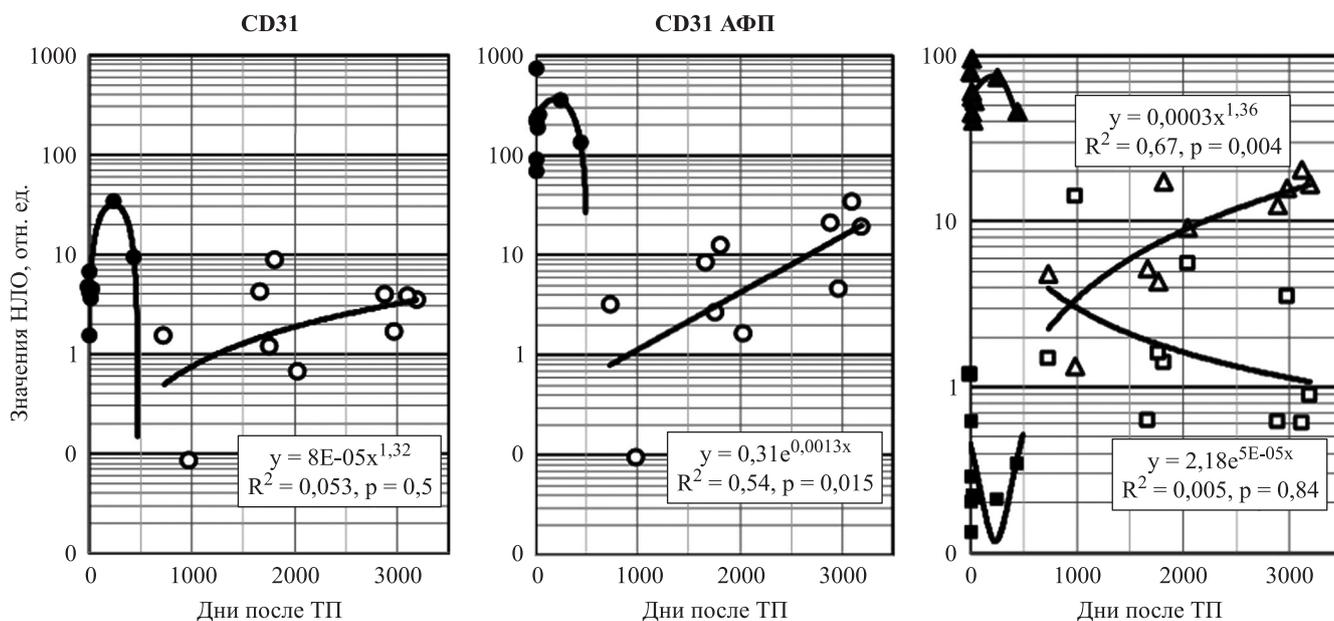


Рис. 5. Изменения показателей НЛО во времени после ТП для субпопуляций CD31 и CD31АФП. Черные значки – ранний период, белые значки – поздний период. Сплошные линии аппроксимации в программе Excel даны для обоих периодов. Уравнения для аппроксимирующих линий даны в боксах на графиках только для позднего периода. Круги – НЛО; треугольники – CD31АФП в гранулоцитарном пуле, %; квадраты – CD31АФП в лимфоцитарном пуле, %

Fig. 5. Changes in NLR scores over time after LT for CD31 and CD31AFP subpopulations. Black icons represent the early period, white icons represent the late period. Solid approximation lines in Excel are given for both periods. Equations for the approximation lines are given in the boxes on the graphs for the late period only. Circles, NLR; triangles, CD31AFP in the granulocyte pool in %; squares, CD31AFP in the lymphocyte pool in %

ляется оптимальным для выявления реципиентов, наиболее устойчивых к отторжению, по критерию максимального темпа снижения величины «аналога» CD31АФП. В течение позднего периода «аналог» НЛО CD31АФП неуклонно увеличивается. Параллельно происходит медленное истощение слабо дифференцированных, морфогенных, «коммитированных» к ткани печени CD31АФП-лимфоцитов. При этом противоположная динамика лимфоидного и миелоидного компонентов клеток CD31АФП может отражать постепенное истощение лимфопоэза с преобладанием миелоидного звена над истощающимся лимфоидным, подобно тому, как это происходит при естественном старении [13].

Существенное сокращение общего пула стволовых клеток CD133АФП среди гранулоцитов 133АФП ( $p < 0,001$ ) наряду с умеренным снижением лимфоцитов 133 АФП ( $p = 0,06$ ) формирует позднее снижение НЛО «аналога» CD133АФП. Поскольку в нормальной печени должна постоянно происходить репопуляция либо плюрипотентных, либо быстро делящихся юных клеток, АФП-позитивных, то выявленные изменения могут означать постепенно возрастающую угрозу жизнеспособности трансплантата и реципиента [14]. В отдаленном периоде после ТП можно предположить развитие процессов «деваascularизации» с последующим развитием фиброза, что требует дальнейшего изучения.

Если допустить влияние клеток из циркуляции на спектр мигрантов непосредственно в ткани трансплантированной печени, то он сначала нормализует-

ся до оптимального к 1–1,5 годам после ТП, а затем постепенно истощается к 8–9 годам.

Данные современных исследований доказывают морфогенные свойства СГК и их ближайших недифференцированных потомков, так, сравнительный анализ маркерного состава в нормальной печени показал, что он, подобно ткани плаценты, сильно поляризован в сторону преобладания юных клеток-мигрантов по сравнению с их содержанием в крови [15], СГК двойной позитивности CD34 и CD133 дают начало как ранним эндотелиальным предшественникам CD31 [16], так и лимфоидной линии стволовых клеток с маркером терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой TdT+ [15, 17–19]. Лиганд «программированной клеточной смерти» (PD-L1, CD274) играет важную роль в таких процессах, как трансплантация тканей, беременность, аутоиммунные заболевания, гепатит и т. д. [20]. Его экспрессия на циркулирующих CD34 гемопоэтических стволовых клетках тесно коррелирует с апоптозом Т-клеток. Апоптоз ассоциирован с последующей доставкой TdT в межклеточную среду и реутилизацией продуктов распада соседними жизнеспособными клетками в процессе регенерации [7]. Терминальный взаимодействующий белок дезоксирибонуклеотидил-трансферазы усиливает пролиферогенную активность TdT+ и сосудобразующие свойства клеток ГСК CD34 [20]. Поэтому, по мнению авторов, «аналоги» НЛО обладают большей информативностью при оценке состояния реципиента и трансплантата в отдаленном периоде после ТП, а также при попытках минимизации поддерживающей

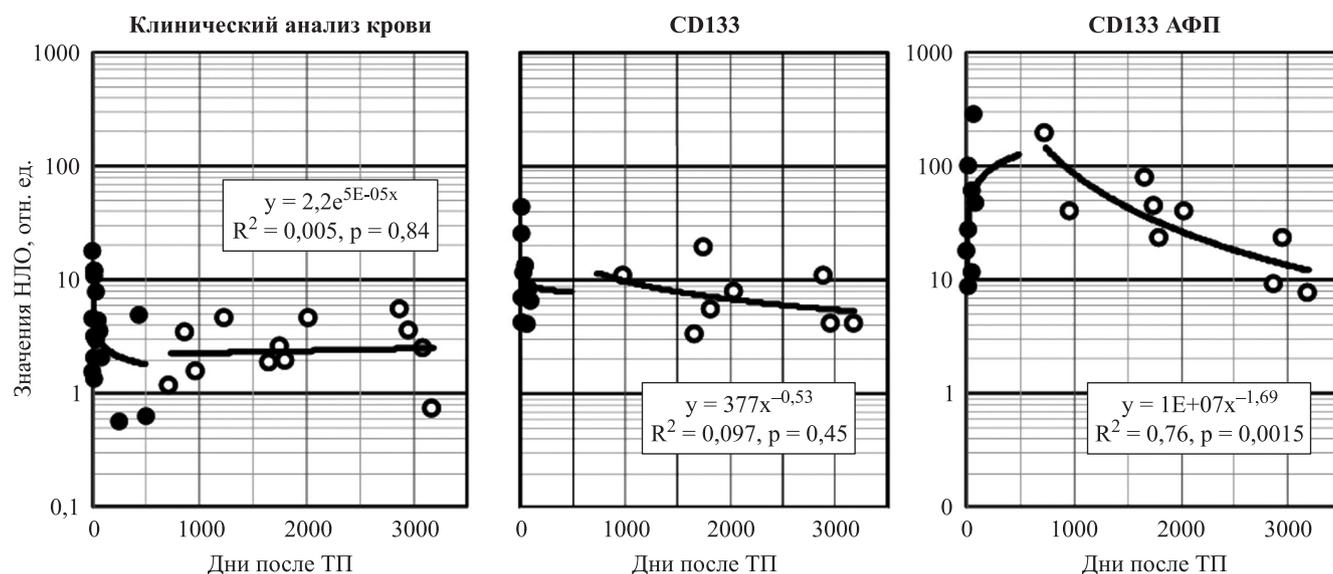


Рис. 6. Изменения показателей НЛО во времени после ТП для субпопуляций CD133 и CD133АФП. Черные значки – ранний период, белые значки – поздний период. Уравнения для аппроксимирующих линий представлены в боксах на графиках

Fig. 6. Changes in NLR scores over time after LT for CD133 and CD133AFP subpopulations. Black icons represent the early period, white icons represent the late period. Equations for the approximation lines are given in the boxes on the graph

иммуносупрессивной терапии в качестве компонента мониторинга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что поддержание достигнутого к полутора годам после ТП наименьшего уровня «аналога» НЛО CD31АФП можно считать критерием адекватности поддерживающей иммуносупрессивной терапии в более отдаленном периоде. Разработанный способ мониторинга состояния реципиента и трансплантата печени может быть использован для принятия решения и мониторинга при сокращении или прекращении иммуносупрессии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Aberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015; 61 (2): 668–677. doi: 10.1002/hep.27538.
2. Шевченко ОП, Курабекова РМ, Цирульникова ОМ. Биомаркеры иммунной толерантности при трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (3): 137–144. Shevchenko OP, Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM. Biomarkers of immune tolerance in liver transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (3): 137–144. doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-137-144.
3. Луньков ВД, Маевская МВ, Цветаева ЕК, Мендес АГ, Жаркова МС, Ткаченко ПЕ, Ивашкин ВТ. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 47–61. Lunkov VD, Maevskaya MV, Tsvetaeva EK, Mendez AG, Zharkova MS, Tkachenko PE, Ivashkin VT. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29 (1): 47–61. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
4. Fock RA, Blatt SL, Beutler B, Pereira J, Tsujita M, de Barros FEV, Borelli P. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. *Nutrition*. 2010; 26: 1021–1028. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.026.
5. Angelico R, Parente A, Manzia TM. Using a weaning immunosuppression protocol in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: a compromise between the risk of recurrence and the risk of rejection? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 21 (2): 74. doi: 10.21037/tgh.2017.08.07. PMID: 29034347.
6. Pravisani R, Mocchegiani F, Isola M, Lorenzin D, Adani GL, Cherchi V et al. Postoperative trends and prognostic values of inflammatory and nutritional biomarkers after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (3): 513. doi: 10.3390/cancers13030513. PMID: 33572776.
7. Lansdorp PM. Telomeres stem cells, and hematology. *Blood*. 2008; 111 (4): 1759–1766. doi: 10.1182/blood-2007-09-084913.
8. Lin BY, Zhou L, Geng L, Zheng ZY, Jia JJ, Zhang J et al. High neutrophil-lymphocyte ratio indicates poor prognosis for acute-on-chronic liver failure after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (11): 3317–3324. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3317. PMID: 25805939.
9. Shoutko AN. The possible involvement of apoptotic decay of terminal deoxynucleotidyl transferase-positive lymphocytes in the reutilization of the extracellular DNA fragments by surrounding living cells. *Open J of Biophysics*. 2021; 11 (04): 371–382. doi: 10.4236/ojbi-phy.2021.114014.
10. Huang L, Zheng Y, Yuan X, Ma Y, Xie G, Wang W et al. Decreased frequencies and impaired functions of the CD31<sup>+</sup> subpopulation in T<sub>reg</sub> cells associated with decreased FoxP3 expression and enhanced T<sub>reg</sub> cell defects in patients with coronary heart disease. *Clin Exp Immunol*. 2017; 187 (3): 441–454. doi: 10.1111/cei.12897. PMID: 27997991.
11. Шутко АН, Герасимова ОА, Марченко НВ, Жеребцов ФК. Индукция циркулирующих CD133<sup>+</sup> стволовых лимфоцитов, коммитированных к ткани печени, у пациентов из листа ожидания трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 43–51. Shoutko AN, Gerasimova OA, Marchenko NV, Zherebtsov FK. Induction of circulating CD133<sup>+</sup> stem cells committed to cirrhotic livers in waitlisted patients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 43–51. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-43-51.
12. Shoutko AN, Gerasimova OA, Ekimova LP, Zherebtsov FK, Mus VF, Matyurin KS et al. Lymphocyte reproductive activity normalized to numbers of hematopoietic stem cells in blood and rate of death in fatal diseases. *Int J of Genetics and Genomics*. 2017; 5: 54–62. doi: 10.11648/j.ijgg.20170505.12.
13. Lué A, Solanas E, Baptista P, Lorente S, Araiz JJ, Garcia-Gil A et al. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol* 2016 June 7; 22 (21): 4966–4976. doi: 10.3748/wjg.v22.i21.4966.
14. Lombard CA, Prigent J, Sokal EM. Human Liver Progenitor Cells for Liver Repair. *Cell Med*. 2013; 5 (1): 1–16. doi: 10.3727/215517913X666459.
15. Shoutko AN. Tissues Protein Microenvironment and Survival by Age at Cancers. *Acta Scientific Cancer Biology*. 2022; 6: 20–27. doi: 10.31080/ASCB.2022.06.0380.
16. Drzewiecki K, Choi J, Brancale J, Leney-Greene MA, Sari S, Dalgiç B et al. GIMAP5 maintains liver endothelial cell homeostasis and prevents portal hypertension. *J Exp Med*. 2021; 7 (218): e20201745. https://doi.org/10.1084/jem.20201745.

17. *Hu M, Li S, Menon S, Liu B, Hu MS, Longaker MT et al.* Expansion and hepatic differentiation of adult blood-derived CD34+ progenitor cells and promotion of liver regeneration after acute injury. *Stem Cells Transl Med.* 2016; 5 (6): 723–732. doi: 10.5966/sctm.2015-0268.
18. *Schwartzberg S, Mor A, Luboshits G, Planer D, Deutsch V, Keren G et al.* Association between circulating early endothelial progenitors and CD4+CD25+ regulatory T cells: A possible cross-talk between immunity and angiogenesis? *American Journal of Immunology.* 2005; 1 (4): 143–147. doi: 10.3844/ajisp.2005.143.147.
19. *Billaud M, Donnenberg VS, Ellis BW, Meyer EM, Donnenberg AD, Hill JC et al.* Classification and functional characterization of vasa vasorum-associated perivascular progenitor cells in human aorta. *Stem Cell Reports.* 2017; 9 (1): 292–303. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.04.028.
20. *Lee JU, Levit R, Yoon YS.* Human peripheral blood-derived CD31+ cells have robust angiogenic and vasculogenic properties and are effective for treating ischemic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56 (7): 593–607. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.070.
21. *Abdellatif H, Shiha G.* PD-L1 Expression on circulating CD34+ hematopoietic stem cells closely correlated with T-cell apoptosis in chronic hepatitis C infected patients. *Int J Stem Cells.* 2018; 11 (1): 78–86. doi: 10.15283/ijsc17047.

Статья поступила в редакцию 20.03.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 20.03.2023

**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	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		<b>ПН380</b> (индекс издания)								
			количество комплектов								
<b>на 2023 год по месяцам</b>											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Куда</b>											
(почтовый индекс)		(адрес)									
<b>Кому</b>											
		(фамилия, инициалы)									
-----											
Ф. СП-1			<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b>								
			на журнал	<b>ПН380</b> (индекс издания)							
ПВ	место	ли-тер									
<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ											
стоимость	подписки пере-адресовки	руб.	коп.	количество комплектов							
		руб.	коп.								
<b>на 2023 год по месяцам</b>											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Куда</b>											
(почтовый индекс)		(адрес)									
<b>Кому</b>											
		(фамилия, инициалы)									

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-106-112

## РАЗРАБОТКА НОВОГО МАЛООБЪЕМНОГО ОКСИГЕНАТОРА И СОЗДАНИЕ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОГО СТЕНДА ДЛЯ EX VIVO ПЕРФУЗИИ ЛЕГКИХ НА МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

О.Ю. Есипова<sup>1</sup>, В.К. Богданов<sup>1</sup>, А.С. Есипов<sup>2</sup>, А.П. Кулешов<sup>1</sup>, А.С. Бучнев<sup>1</sup>,  
Е.А. Волкова<sup>1</sup>, А.А. Дробышев<sup>1</sup>, Н.В. Грудинин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Российская Федерация

В фундаментальных исследованиях широко используются модели мелких животных. Однако экспериментальные гидродинамические стенды, в состав которых входят экстракорпоральные контуры, часто имеют ограничения, связанные с размерами и объемами заполнения оборудования. Таким образом, мы стремились разработать и апробировать миниатюрный оксигенатор, а также малообъемную гидродинамическую систему для проведения *ex vivo* перфузии легких мелких животных. Была разработана и изготовлена серия малообъемных мембранных оксигенаторов ( $n = 10$ ) с 90–100 выровненными микропористыми полипропиленовыми полыми волокнами, помещенными внутрь оболочки, запечатанной с обоих концов для изоляции перфузирующего раствора. Благодаря такой конструкции газ проходит через полые волокна, в то время как перфузат циркулирует вокруг волокон. Был разработан и собран гидродинамический стенд с малым объемом заполнения для проведения изолированной *ex vivo* перфузии легких, а также оценки рабочих характеристик оксигенаторов: потока газа и перфузата, перфузионного давления и температуры при диапазоне расхода 5–70 мл/мин.

*Ключевые слова:* малообъемный мембранный оксигенатор, оксигенатор, изолированный перфузионный орган, перфузия легких, гидродинамический стенд, оксигенация крови.

## DEVELOPMENT OF A NEW LOW-VOLUME OXYGENATOR AND CREATION OF A HYDRODYNAMIC TEST BENCH FOR EX VIVO LUNG PERFUSION IN SMALL ANIMALS

O.Yu. Esipova<sup>1</sup>, V.K. Bogdanov<sup>1</sup>, A.S. Esipov<sup>2</sup>, A.P. Kuleshov<sup>1</sup>, A.S. Buchnev<sup>1</sup>, E.A. Volkova<sup>1</sup>,  
A.A. Drobyshev<sup>1</sup>, N.V. Grudinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russian Federation

Small animal models are widely used in basic research. However, experimental hydrodynamic test benches, which include extracorporeal circuits, often have limitations associated with the size and filling volume of equipment. Thus, we aimed at developing and validating a miniature oxygenator as well as a low-volume hydrodynamic system for *ex vivo* perfusion of small animal lungs. A series of low-volume membrane oxygenators ( $n = 10$ ) with 90–100 aligned microporous polypropylene hollow fibers, placed inside a sheath that is sealed at both ends to isolate the perfusing solution, was designed and manufactured. This design makes gas to flow through the hollow fibers and perfusate to circulate around the fibers. A low-volume hydrodynamic test bench was designed and assembled for isolated *ex vivo* lung perfusion and for evaluation of the performance characteristics of the oxygenators: gas and perfusate flow, perfusion pressure and temperature at 5–70 ml/min flow range.

*Keywords:* low-volume membrane oxygenator, oxygenator, isolated perfused organ, lung perfusion, hydrodynamic test bench, blood oxygenation.

**Для корреспонденции:** Есипова Ольга Юрьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (925) 190-96-14. E-mail: olgadmitrieva2008@yandex.ru

**Corresponding author:** Olga Esipova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (925) 190-96-14. E-mail: olgadmitrieva2008@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка мембранных оксигенаторов крови для проведения хирургических операций на сердце с искусственным кровообращением достигла высокого уровня качества и надежности [1–4]. В настоящее время существует несколько систем для взрослых пациентов, детей и новорожденных, но тем не менее даже самые миниатюрные системы не подходят для базовых протоколов проведения экспериментальных исследований на моделях мелких животных с искусственным кровообращением или для перфузии их изолированных органов. Уменьшение объема оксигенаторов, используемых в подобных экспериментальных исследованиях, имеет одно из решающих значений для возможности использования системы, поскольку объем заполнения оксигенатора обычно составляет основную часть общего объема заполнения системы.

В настоящее время в литературе описаны некоторые «самодельные» оксигенаторы с малым объемом заполнения (табл. 1), однако для большинства исследований по-прежнему требуется устройство с первичным объемом заполнения в несколько миллилитров, что требует дополнительных объемов донорской крови животных [5–10].

В дополнение к техническим трудностям миниатюризация оксигенатора является сложной задачей с позиции его функциональности и эффективности,

чтобы гарантировать воспроизводимость и точность эксперимента [11–13].

Таким образом, создание малообъемного оксигенатора позволит разрабатывать эталонные перфузионные системы для экспериментальных исследований с участием мелких животных или их изолированных органов. В текущей статье мы представляем описание собственной разработки малообъемного мембранного оксигенатора, его характеристик, доказывающих функциональность и надежность оксигенатора, а также новый гидродинамический стенд для проведения перфузий легких мелких животных с использованием оксигенатора собственной разработки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Конструктивные особенности создания малообъемного оксигенатора

Была спроектирована идеальная 3D-конструкция нового мини-оксигенатора с заданными исходными параметрами: общая длина оксигенатора – 10 см, внутренний диаметр – 5 мм, внешний диаметр – 7 мм, сухой вес оксигенатора – до 15 г, среднее количество волокон 90–95 ед., общая эффективная рабочая площадь поверхности – до 90 см<sup>2</sup>, расход перфузата – до 80 мл/мин. Блок-схема работы и 3D-конструкция малообъемного оксигенатора представлены на рис. 1.

Таблица 1

### Краткие свойства и характеристики ранее разработанных малообъемных оксигенаторов

#### Brief properties and characteristics of previously developed low-volume oxygenators

Автор	Объем заполнения, мл	Расход перфузата, мл/мин	Размер оксигенатора, мм	Время перфузии, мин
Kim W.G.	29	21,2	–	30
Gunzinger R.	4	54	40 × 40 × 15	60
Jungwirth B.	4	57–64	128 × 27	45–105
Ordodi V.L.	8	17–42	–	180
Dong G.H.	4	50–75	–	60
Shang H.W.	10	14–40	–	60

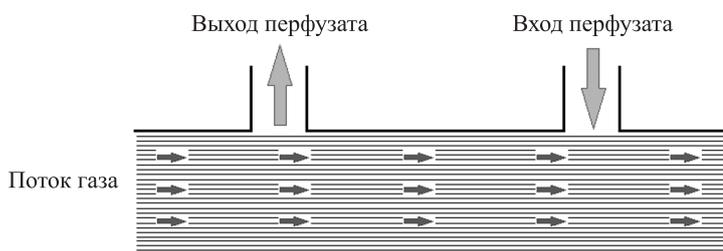
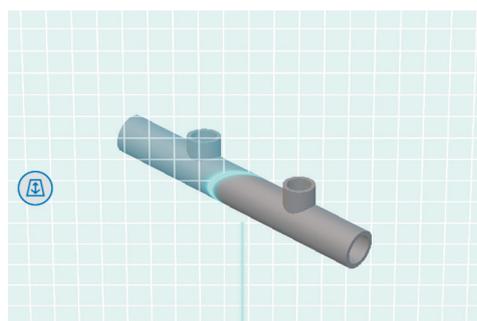


Рис. 1. Слева – идеальная модель спроектированного малообъемного оксигенатора. Справа – блок-схема работы малообъемного оксигенатора

Fig. 1. On the left is an ideal model of the designed low-volume oxygenator. On the right is a block diagram of how the low-volume oxygenator operates

Физическая модель оксигенатора представляет собой корпус, состоящий из двух одноразовых полистироловых соединителей  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$  дюйма, каждый с одним портом Люэра (Maquet Cardiopulmonal AG, Hirrlingen, Германия), соединенных силиконовой трубкой (Raumedic AG, Helmbrechts, Германия) и симметрично ориентированных (рис. 2).

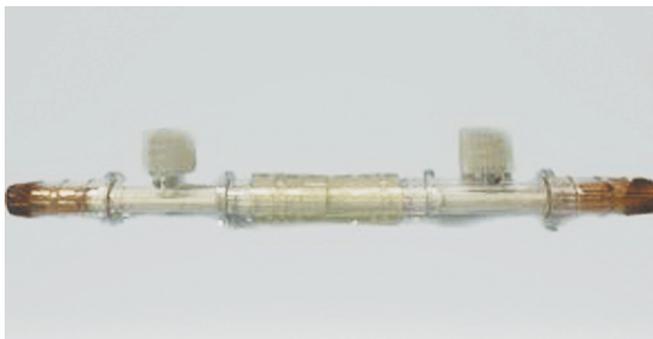


Рис. 2. Разработанная экспериментальная модель малообъемного оксигенатора

Fig. 2. A developed experimental model of the low-volume oxygenator

Микропористые полипропиленовые полые волокна (Oxyphan PP50/200, Membrana GmGH, Wuppertal, Германия), помещенные в наш корпус, герметизированы вместе с соединителями на каждом конце оболочки с помощью эпоксидной смолы (эпоксидная смола на основе бисфенола А/Ф и отвердитель модифицированный циклоалифатический амин, Ероху Master, Россия). Эта конструкция позволяет изолировать газовое отделение, где газ проходит через внутреннюю часть полых волокон, от отделения для перфузата, где раствор циркулирует вокруг полых волокон снаружи. Перфузат проходит через малообъемный оксигенатор противотоком по отношению к потоку газа.

Была спроектирована 3D-модель поперечного среза запаянных концов оксигенатора, чтобы оценить необходимую эффективную рабочую площадь поверхности волокон (рис. 3), а также сделан срез разработанного оксигенатора для сравнения теоретических расчетов и полученных фактических результатов (рис. 4).

Теоретические расчеты на 98% совпали с практическими (при доверительном интервале 0,05% с

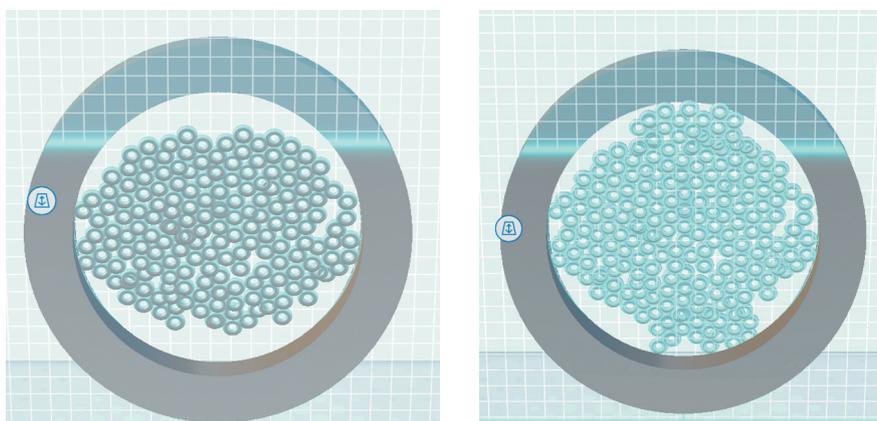


Рис. 3. 3D-модель поперечного среза концов оксигенатора

Fig. 3. A 3D model of the cross section of the ends of the oxygenator

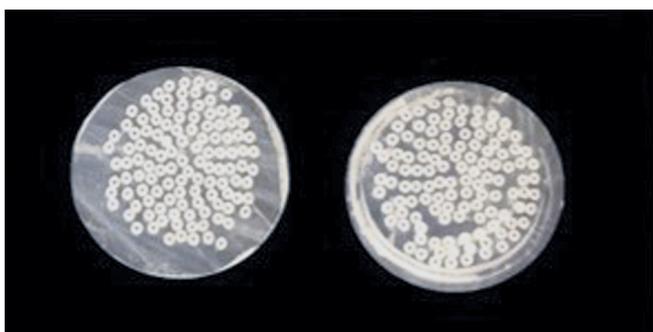


Рис. 4. Визуализация срезов запаянных концов оксигенатора с помощью цифрового микроскопа

Fig. 4. Visualization of slices of the sealed ends of the oxygenator using a digital microscope

параметром генеральной совокупности с расчетным уровнем достоверности), то есть более 95% полипропиленовых полых волокон были открыты с обоих концов.

### Оценка производительности разработанных малообъемных оксигенаторов *in vitro*

Оксигенационная способность разработанных малообъемных оксигенаторов была протестирована с помощью модифицированного буфера Кребса–Хенселейта (КХ) *in vitro* на гидродинамическом стенде рециркуляции перфузии. Схема стенда показана на рис. 5.

Буферный раствор КХ был свежеприготовленным для каждого эксперимента (ммоль): NaCl 118, KCl 4,7,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,2,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  1,2,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  1,25,  $\text{NaHCO}_3$  25 и глюкоза 11. Гидродинамический стенд содержал в себе деоксигенирующий резервуар, в котором перфузат барботировали газовой смесью 95%  $\text{N}_2$  / 5%  $\text{CO}_2$ , а также малообъемный оксигенатор, через который пропускали 95%  $\text{O}_2$  / 5%  $\text{CO}_2$ . Показатели  $\text{N}_2/\text{CO}_2$  поддерживали на уровне 0,4 л/мин, а  $\text{O}_2/\text{CO}_2$  на уровне 0,8–1,2 л/мин. Перистальтический насос использовался для циркуляции перфузата из резервуара через оксигенатор и обратно в резервуар. Также были установлены в контуре порты для забора перфузата до и после прохождения через малообъемный оксигенатор.

Давление перфузата регистрировали с помощью датчиков давления (Edwards Lifesciences, США), датчики расхода (Transonic Systems, США) и датчики температуры были включены в контур непосредственно перед и после оксигенатора. Измерения расхода и давления постоянно записывались с использованием многоканального модуля «Ангиотон» (Biosoft-М, Россия) на высокопроизводительную систему сбора данных Pumph (Biosoft-М, Россия). Парциальное давление кислорода ( $p\text{O}_2$ ) оксигенированного и деоксигенированного буфера, скорость потока газа, давление перфузата перед и после оксигенатора и температуру измеряли каждые 10 минут при скорости потока перфузата от 5 до 65 мл/мин. На время эксперимента (90 минут) газовая смесь нагревалась до уровня 37,0 °С с помощью термостата и водяной бани (ХМТЕ-205, Китай).

### Проектирование и разработка новой изолированной *ex vivo* системы для перфузии легких мелких животных с использованием нового оксигенатора

Была разработана принципиальная схема гидродинамического стенда для проведения *ex vivo* перфузии легкого мелкого животного с использованием нового малообъемного оксигенатора (рис. 6).

Был проведен аналитический обзор техники сборки, настройки вентиляции с положительным давлением, состава перфузата, условий скорости потока и канюляции легкого. По его результатам и на основе блок-схемы был собран гидродинамический стенд, представленный на рис. 7.

После установки и подключения всех канюль в контур мы убедились, что легкие вентилируются и на протяжении всей линии нет протечек перфузата. Кислородный обмен увеличивался, как только аппарат искусственной вентиляции легких включался в работу и раздувал легкие, чтобы задействовать больше альвеол для газообмена. Нам предстоит дальнейшие исследования в области оптимизации гидродинамического стенда и дальнейшей проработки методики *ex vivo* перфузии легких.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Была спроектирована и разработана серия малообъемных мембранных оксигенаторов ( $n = 10$ ). В табл. 2 приведены расчетные и полученные физические характеристики оксигенаторов.

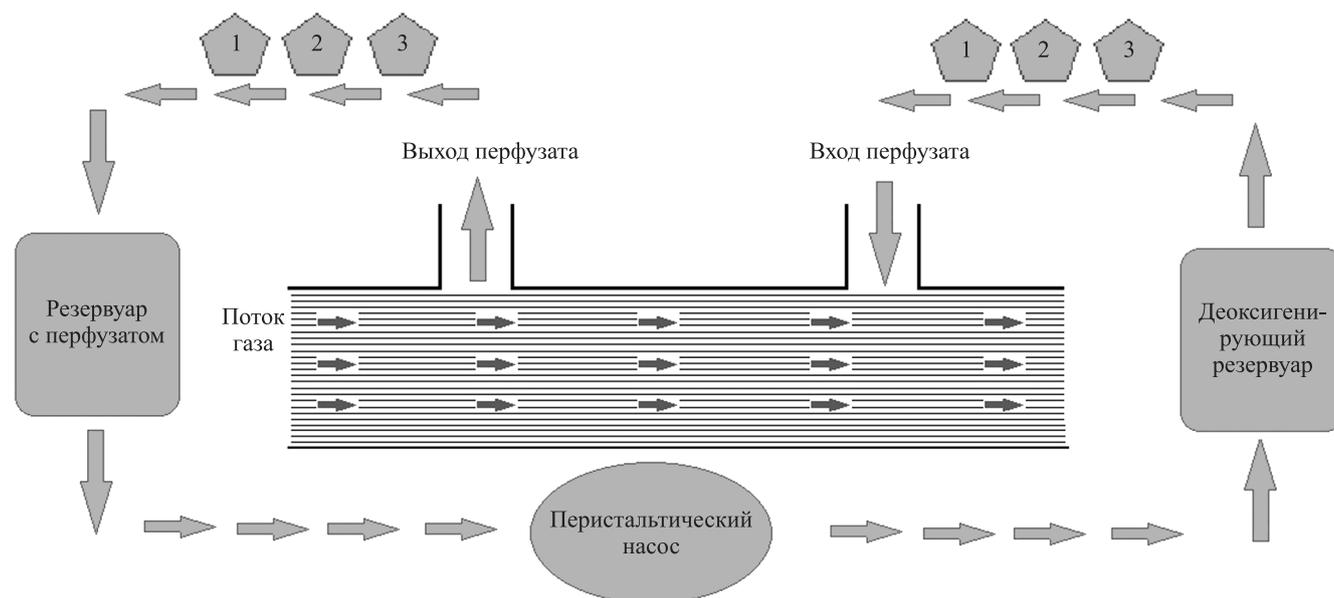


Рис. 5. Схема гидродинамического стенда для исследования разработанных оксигенаторов *in vitro* (1, 2, 3 – датчики температуры, давления и порт для отбора проб)

Fig. 5. Diagram of the hydrodynamic test bench for the study of the developed oxygenators *in vitro* (1, 2, 3 – temperature and pressure sensors and a sampling port)

Средний объем заполнения разработанного оксигенатора составляет  $1,5 \pm 0,5$  мл.

Экспериментальные исследования на гидродинамическом стенде для оценки работы оксигенатора с буферным раствором КХ при диапазоне изменения скорости потока перфузата от 5 до 70 мл/мин позволили получить следующие значения показателей: парциальное давление кислорода после прохождения через оксигенатор варьировало в среднем на уровне от 400 до 500 мм рт. ст., после деоксигенирующего резервуара составляло в среднем от 100 до 200 мм рт. ст. Перенос кислорода и  $PO_2$  в оксигенированном буфере постепенно уменьшались с увеличением скорости потока перфузата, тогда как  $PO_2$  постепенно увеличивалось в деоксигенированном буфере (рис. 8).

Разработанный гидродинамический стенд для изолированной *ex vivo* перфузии не выявил очевидных проблем, поэтому в дальнейшем планируется проведение серий научных исследований с мелкими животными.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработан эффективный мини-оксигенатор с очень малым объемом заполнения,  $\approx 1,2$  мл, что является одним из самых низких показателей в настоящее время среди мембранных оксигенаторов. Наш оксигенатор эффективно оксигенирует буферный раствор КХ при скорости потока перфузата до 70 мл/мин, обеспечивая уровень парциального давления кислорода  $\approx 400$  мм рт. ст. в течение как минимум 90 минут.

В настоящее время в открытом доступе содержится большое количество информации об экспериментальных моделях на мелких лабораторных животных (крысы), которые представляют собой большую ценность в плане исследования многих аспектов сердечно-сосудистой и сердечно-легочной систем [14–20]. Оценка воспалительной реакции, оценка растворов, активация системы свертывания, биосовместимость новых материалов – эти и многие другие аспекты медицинской практики могут быть изучены на экспериментальных моделях животных. В данных ситуациях удобна и эффективна

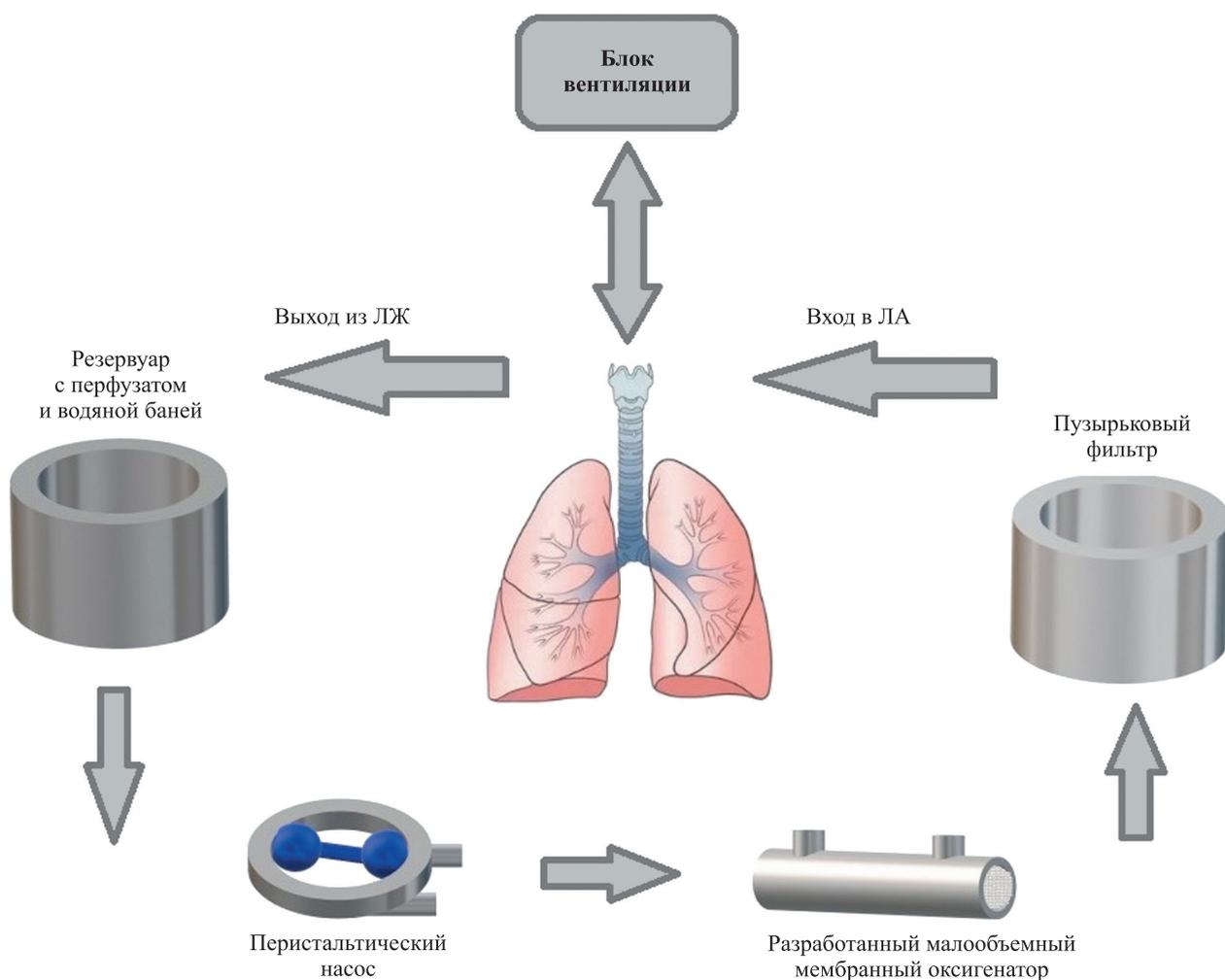


Рис. 6. Схема гидродинамического стенда для проведения изолированной *ex vivo* перфузии легкого мелкого животного

Fig. 6. Diagram of hydrodynamic test bench for isolated *ex vivo* perfusion of small animal lung

миниатюрная гидродинамическая система, особенно если для проведения эксперимента требуется контур с заполнением кровью. Именно для подобных контуров с малым объемом заполнения перфузатом и требуется оксигенатор, подобный тому, который был разработан.

Несмотря на то что была произведена серия из нескольких мини-оксигенаторов с объемом заполнения <2,0 мл, наблюдались некоторые различия между образцами, повлиявшие на первичную оценку разработанного мини-оксигенатора. Представленные в статье результаты следует рассматривать как стартовый шаг к разработке более совершенной модели и оптимизации ее производства.

Потенциал использования данных оксигенаторов высокий. Большой научный и практический интерес представляют данные, полученные при использовании мини-оксигенатора в составе контура на разработанном гидродинамическом стенде для

изолированной *ex vivo* перфузии легких мелких животных. Как мини-оксигенатор, так и миниатюрный гидродинамический стенд открывают принципиально новые возможности в техническом обеспечении экспериментов по изучению *ex vivo* перфузии легких на модели мелких лабораторных животных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан мини-оксигенатор и оценена его функция. Оксигенатор эффективен и надежен для оксигенации физиологического буферного раствора в диапазоне скоростей потока, обычно используемых при работе с экспериментальными моделями мелких лабораторных животных.

Параметры работы оксигенатора остаются стабильными в течение не менее 90 минут, что является достаточным периодом времени для большинства экспериментальных протоколов.

Созданный оксигенатор позволил разработать экспериментальные протоколы, для которых объем перфузата и/или размер доступных оксигенаторов были ограничивающими факторами для их обеспечения, в частности, гидродинамический стенд для изолированной *ex vivo* перфузии легких мелких животных

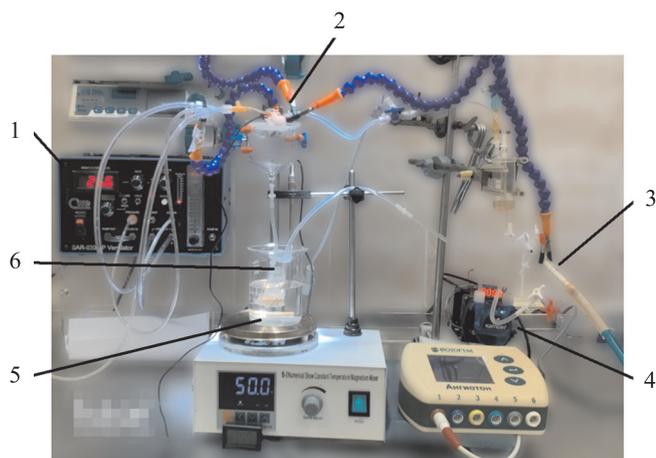


Рис. 7. Гидродинамический стенд для изолированной *ex vivo* перфузии легких мелких животных: 1 – блок вентиляции; 2 – донорские органы мелкого животного; 3 – новый малообъемный оксигенатор; 4 – перистальтический насос; 5 – водяная баня; 6 – резервуар с перфузатом

Fig. 7. Hydrodynamic test bench for isolated *ex vivo* perfusion of small animal lungs: 1 – ventilation unit; 2 – small animal donor organs; 3 – new low-volume oxygenator; 4 – peristaltic pump; 5 – water bath; 6 – perfusate tank

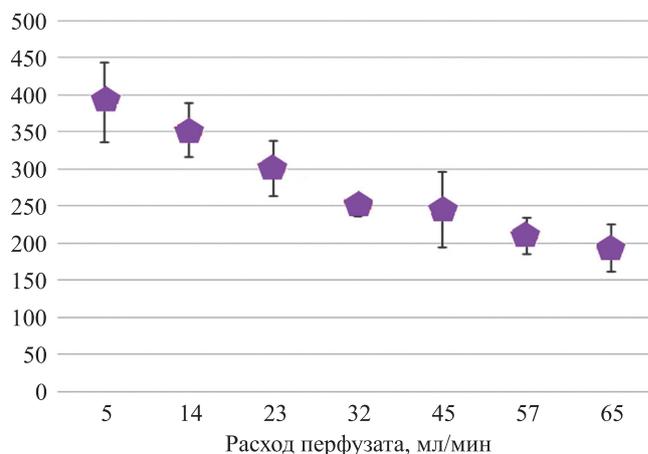


Рис. 8. Перенос кислорода, обеспечиваемый оксигенатором

Fig. 8. Oxygen transport provided by the oxygenator

Таблица 2

### Теоретические и фактические характеристики малообъемных мембранных оксигенаторов Theoretical and actual characteristics of low-volume membrane oxygenators

	Теоретическое значение	Фактическое значение
Общая длина оксигенатора, см	10	13
Внешний диаметр оксигенатора, мм	5	5–6
Внутренний диаметр оксигенатора, мм	7	7–8
Вес оксигенатора, г	До 15	12,7 ± 1,1
Среднее количество открытых волокон, ед.	90–95	100 ± 8
Эффективная рабочая поверхность линейки волокон, см <sup>2</sup>	90	78 ± 6
Расход перфузата, мл/мин	До 80	До 70

актуален для изучения и разработки собственных методов и подходов *ex vivo* перфузии донорских легких. Будут продолжаться дальнейшие исследования в данной области.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fu X, Su Z, Wang Y, Sun A, Wang L, Deng X et al. Comparison of hemodynamic features and thrombosis risk of membrane oxygenators with different structures: A numerical study. *Comput Biol Med.* 2023; 159: 106907.
2. De Vroeghe R, Wagemakers M, Te Velthuis H, Bulder E, Paulus R, Huybregts R et al. Comparison of three commercially available hollow fiber oxygenators: Gas transfer performance and biocompatibility. *ASAIO J.* 2001; 47: 37–44.
3. Berner M, Clement D, Stadelmann M, Kistler M, Boone Y, Carrel TP et al. Development of an ultra mini-oxygenator for use in low-volume, bufferperfused preparations. *Int J Artif Organs.* 2012; 35: 308–315.
4. Karimova A, Robertson A, Cross N, Smith L, O'Callaghan M, Tuleu C et al. A wet-primed extracorporeal membrane oxygenation circuit with hollowfiber membrane oxygenator maintains adequate function for use during cardiopulmonary resuscitation after 2 weeks on standby. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1572–1576.
5. Kim WG, Choi SH, Kim JH. Temperature control using a heat exchanger of a cardioplegic system in cardiopulmonary bypass model for rats. *Artif Organs.* 2008; 32 (12): 993–998.
6. Günzinger R, Wildhirt SM, Schad H, Heimisch W, Gurdan M, Mendler N et al. A rat model of cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest and hemodynamic assessment by conductance catheter technique. *Basic Res Cardiol.* 2007; 102 (6): 508–517.
7. Jungwirth B, Mackensen GB, Blobner M, Neff F, Reichart B, Kochs EF, Nollert G. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131 (4): 805–812.
8. Ordodi VL, Paunescu V, Mic AA, Ionac M, Sandesc D, Mic FA. A small scale oxygenator for cardiopulmonary bypass in rats. *Int J Artif Organs.* 2006; 29 (8): 750–755.
9. Dong GH, Xu B, Wang CT, Qian JJ, Liu H, Huang G et al. A rat model of cardiopulmonary bypass with excellent survival. *J Surg Res.* 2005; 123 (2): 171–175.
10. Shang HW, Xiao YB, Liu M, Chen L. Establishment of an animal model of non-transsthoracic cardiopulmonary bypass in rats. *Chin J Traumatol.* 2005; 8 (5): 289–292.
11. Alexander B, Von Arnem T, Aslam M, Kolhe PS, Benjamin IS. Practical miniaturized membrane oxygenator for isolated organ perfusion. *Lab Invest.* 1984; 50 (5): 597–603.
12. You XM, Nasrallah F, Darling E, Robins M, Nieman G, Searles B. Rat cardiopulmonary bypass model: application of a miniature extracorporeal circuit composed of asanguinous prime. *J Extra Corpor Technol.* 2005; 37 (1): 60–65.
13. Ogura M, Yamamoto Y, Ogura Y. A new simple temperaturecontrolled membrane oxygenator for the perfusion of isolated rat livers. *Experientia.* 1985; 41 (1): 139–141.
14. Gourlay T, Ballaux PK, Draper ER, Taylor KM. Early experience with a new technique and technology designed for the study of pulsatile cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion.* 2002; 17: 191–198.
15. Fabre O, Zegdi R, Vincentelli A et al. A recovery model of partial cardiopulmonary bypass in the rat. *Perfusion.* 2001; 16 (3): 215–220.
16. Houston RJ, de Lange F, Kalkman CJ. A new miniature fiber oxygenator for small animal cardiopulmonary bypass. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 540: 313–316.
17. Bell RM, Mocanu MM, Yellon DM. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 50 (6): 940–950.
18. DeCampos KN, Keshavjee S, Liu M, Slutsky AS. Optimal inflation volume for hypothermic preservation of rat lungs. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 599–607.
19. Noda K, Shigemura N, Tanaka Y, Bhama JK, D'Cunha J, Luketich JD, Bermudez CA. Successful prolonged *ex vivo* lung perfusion for graft preservation in rats. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45: 54–60.
20. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1431–1440.

*Статья поступила в редакцию 20.06.2023 г.*

*The article was submitted to the journal on 20.06.2023*

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-113-121

## КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФУЗИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРА С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ОСТАНОВКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.В. Шабунин<sup>1, 2</sup>, М.Г. Минина<sup>1, 3</sup>, П.А. Дроздов<sup>1, 2</sup>, И.А. Милосердов<sup>3</sup>, Д.А. Сайдулаев<sup>3</sup>, В.М. Севостьянов<sup>1</sup>, Э.А. Тенчурина<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Цель:** представить успешный опыт работы с донором с внегоспитальной остановкой кровообращения, у которого использовался комплекс современных перфузионных технологий, направленных на получение почек, пригодных для трансплантации. **Материалы и методы.** У донора с внегоспитальной остановкой кровообращения после констатации биологической смерти в стационаре возобновлена автоматическая компрессия грудной клетки для поддержания минимальной перфузии в условиях искусственной вентиляции легких с FiO<sub>2</sub> 100%. Путем канюляции бедренных сосудов подключен экстракорпоральный контур с центрифужным насосом и оксигенатором и начата нормотермическая перфузия абдоминальных органов. По истечении 215 минут в условиях нормотермической перфузии выполнена эксплантация почек. Далее левая почка помещена в устройство для гипотермической перфузии донорских почек LifePort, время перфузии составило 285 минут. Правая почка пересажена без дополнительной перфузии *ex vivo*. **Результаты.** Благодаря комплексному использованию перфузионных технологий как в организме донора, так и *ex vivo* почки донора после внегоспитальной остановки кровообращения с общим временем тепловой ишемии 110 минут были пересажены реципиентам с хорошими результатами. В послеоперационном периоде отмечалась отсроченная функция левого и правого почечного трансплантатов. Пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение. **Заключение.** Возможность и эффективность донорства органов после внегоспитальной остановки кровообращения, обеспечиваемого современными перфузионными технологиями и устройствами, открывает новую перспективу в решении дефицита донорских органов для трансплантации.

**Ключевые слова:** доноры с внегоспитальной остановкой кровообращения, перфузионные устройства, трансплантация почек.

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

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

# COMPLEX USE OF PERFUSION TECHNIQUES IN KIDNEY TRANSPLANTATION FROM A DONOR WITH OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST (CLINICAL CASE)

A.V. Shabunin<sup>1, 2</sup>, M.G. Minina<sup>1, 3</sup>, P.A. Drozdov<sup>1, 2</sup>, I.A. Miloserdov<sup>3</sup>, D.A. Saydulaev<sup>3</sup>, V.M. Sevostyanov<sup>1</sup>, E.A. Tenchurina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to present the successful experience with a donor with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) in whom a set of modern perfusion techniques was used to obtain kidneys suitable for transplantation. **Materials and methods.** Automatic chest compression was resumed in an OHCA donor (after biological death has been confirmed in the hospital) to maintain minimal perfusion under mechanical ventilation with 100% FiO<sub>2</sub>. With femoral vein cannulation, an extracorporeal circuit with a centrifuge pump and oxygenator was connected and abdominal normothermic regional perfusion was initiated. After 215 minutes, kidney was explanted under normothermic machine perfusion. Next, the left kidney was placed in the LifePort Kidney Transporter for hypothermic machine perfusion of donor kidneys. Perfusion time was 285 minutes. The right kidney was transplanted without additional ex-vivo perfusion. **Results.** Due to the complex use of perfusion techniques both in the donor body and ex-vivo, donor kidneys, after OHCA, with a total warm ischemia time of 110 minutes, were transplanted to recipients with good results. In the postoperative period, there was delayed function of the left and right renal grafts. The patients were discharged in a satisfactory condition under outpatient follow-up. **Conclusion.** The possibility and efficiency of organ donation after OHCA, facilitated by modern perfusion techniques and devices, open up a new perspective in addressing the organ shortage crisis.

*Keywords:* donors with out-of-hospital cardiac arrest, perfusion devices, kidney transplantation.

## ВВЕДЕНИЕ

Дефицит донорских органов является серьезной проблемой здравоохранения, побуждающей к поиску новых решений увеличения числа трансплантаций органов. Пациенты с внегоспитальной остановкой кровообращения (ВГОК) могут составить весьма эффективный пул доноров [1]. В соответствии с модифицированной классификацией Maastricht (Paris, 2013) [2] доноры с ВГОК относятся к категории неконтролируемых, IA (внезапная остановка сердечной деятельности во внегоспитальных условиях без попыток сердечно-легочной реанимации), и ПА (внезапная необратимая остановка сердечной деятельности во внегоспитальных условиях при неэффективности сердечно-легочной реанимации). Наиболее часто в клинической практике используется категория доноров ПА.

В 2013–2014 гг. в Испании доноры с ВГОК ПА типа занимали 64,2–54,1% в общей структуре асистолического донорства, но с нормативным введением контролируемого донорства органов их удельный вес снизился до 15,6% в 2017 г. [2].

Для России данный вид донорства, несомненно, актуален. В первые 10 лет текущего столетия стали появляться российские публикации, касающиеся начала использования в клинике механических

устройств для автоматической компрессии грудной клетки (УАК) в процессе выполнения сердечно-легочной реанимации (СЛР) [3, 4]. Среди преимуществ указанных устройств над мануальной СЛР называлась возможность использования их в условиях внегоспитальной остановки кровообращения, прежде всего с целью качественной СЛР при транспортировке пациента в стационар. Современный уровень организации донорства органов в Москве в сочетании с техническими возможностями и опытом Московского координационного центра органного донорства (МКЦОД) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ позволяют разработать собственный протокол работы с донорами с ВГОК и обеспечить его надежную организацию.

Один из клинических случаев организации работы с донорами с ВГОК представлен в настоящей публикации.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Из анамнеза заболевания.* Мужчина 33 лет доставлен в стационар в состоянии клинической смерти с входящим диагнозом – подозрение на тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Остановка сердечной деятельности на догоспитальном этапе. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Искусст-

венная вентиляция легких (ИВЛ) на догоспитальном этапе.

СЛР начата бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с использованием УАК. На момент доставки в стационар продолжительность СЛР составила 53 мин. Продолжительность реанимационных мероприятий в стационаре составила 30 минут, без эффекта. Констатирована биологическая смерть пациента. После констатации смерти работа УАК совместно с ИВЛ (FiO<sub>2</sub> 100%) возобновлены для поддержания перфузии органов до начала их консервации.

**Консервация абдоминальных органов в условиях нормотермической экстракорпоральной мембранной оксигенации (НЭКМО).** Выполнен стандартный хирургический доступ к бедренным сосудам справа. По технике Сельдингера открытым способом установлены канюли размером 23 Fr (38 см) и 19 Fr (23 см) в бедренную вену и в бедренную артерию соответственно. Слева открытым способом в бедренную артерию установлен двухбаллонный трехпросветный катетер (DBTL-катетер) диаметром 16 Fr (90 см), раздут торакальный баллон выше уровня диафрагмы. Канюли ретроградно заполнены



Рис. 1. Перфузионный аппарат экстракорпоральной оксигенации «EX-STREAM»

Fig. 1. Ex Stream, a perfusion device for extracorporeal membrane oxygenation

донорской кровью, соединены с контуром экстракорпоральной мембранной оксигенации. Нормотермическая абдоминальная перфузия выполнялась с использованием перфузионного аппарата для экстракорпоральной оксигенации «EX-STREAM» (ООО «ТрансБиоТек», Россия), рис. 1.

Посредством терморегулирующего устройства (ТРУ) (Heater Unit HU 35, Maquet, Германия) температура перфузии поддерживалась на уровне 35 °С. Контроль гомеостаза осуществлялся посредством анализа КЩС артериальной крови из контура с периодичностью 1 час. Скорость потока поддерживалась на уровне  $\geq 2,4$  л/мин (табл. 1).

В процессе выполнения перфузии в контур вводили растворы алпростадилла, фуросемида, метилпреднизолона, инсулина, ванкомицина гидрохлорида или меропенема тригидрата. Необходимой скорости перфузии достигали путем введения сбалансированных растворов кристаллоидов в экстракорпоральный контур. Длительность перфузии составила 215 минут. В условиях продолжающейся НЭКМО донор транспортирован в операционную (рис. 2).

**Эксплантация почек для трансплантации.** В условиях НЭКМО выполнена срединная лапаротомия. Из краев операционной раны отмечается активное поступление теплой алой крови. При ревизии в брюшной полости патологического выпота не обнаружено. Внешний вид органов брюшной полости (цвет, кровенаполнение) соответствует таковому при эксплантации органов у донора со смертью мозга. Органы при пальпации теплые. Отмечается перистальтика петель тонкого кишечника. К порту в венозной части контура подсоединен контейнер с охлажденным до +4 °С консервирующим раствором для органов «Кустодиол», начато поступление

Таблица 1

**КЩС артериальной крови донора на момент констатации смерти и в процессе НЭКМО**  
**Acid-base status of donor arterial blood at the time of death and during nECMO**

Параметры КЩС	Констатация смерти	Первый час перфузии	Второй час перфузии
pH	6,61	7,031	7,772
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	63,1	595,6	666,2
pCO <sub>2</sub> мм рт. ст	93,2	10,0	12,2
K <sup>+</sup> , ммоль/л	5,4	6,56	6,51
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	148,0	133,3	142,6
BE, ммоль/л	-30	-	-1,34
Гемоглобин, г/л	136	98,3	58,9
Глюкоза, ммоль/л	26,3	19,4	17,9
Лактат, ммоль/л	20,0	20,0	17,9
Мочевина, ммоль/л	6,3	-	-
Креатинин, мкмоль/л	139	-	-

консервирующего раствора в контур и далее через оксигенатор в органы брюшной полости. Для слива консервирующего раствора после его прохождения через абдоминальные органы зажимами изолирована часть венозного контура до порта, куда поступает «Кустодиол», магистраль пересечена, свободный конец помещен в контейнер для сбора слива. Скорость поступления «Кустодиола» 500,0 мл/мин, отмывание до «чистых вод». Параллельно с отмыванием органов консервирующим раствором в брюшную полость для локального охлаждения помещается стерильная ледяная крошка. По стандартной методике выделены и изъяты единым блоком правая и левая почки с сосудистыми элементами – фрагментом аорты и нижней полой вены. На столе произведено разделение почек и детальный осмотр. При осмотре левый почечный трансплантат средних размеров, однородной окраски, без опухолевидных образований, с единственной почечной артерией, отходящей от аорты, и с единственной почечной веной. Правый почечный трансплантат средних размеров, однородной окраски, с небольшим кистозным образованием, имеются две почечные артерии, отходящие от аорты, и единственная почечная вена (рис. 3).

Почки, полученные от доноров после внегоспитальной остановки кровообращения, имеют повышенный риск развития первичной дисфункции или отсроченной функции после трансплантации, поскольку тотальное время тепловой ишемии при таком виде донорства имеет критические значения, до 150 мин. Для сокращения дополнительного ишемического повреждения донорских почек от доноров с расширенными критериями и доноров с необратимой остановкой кровообращения в период статической холодной консервации предлагается последнюю частично/полностью заменить перфузионной консервацией донорских почек, обеспечиваемой механической циркуляцией перфузионного раствора через донорскую почку при различных температурных режимах (гипотермическом, нормотермическом) и возможной оксигенацией перфузионного раствора. Технологии машинной перфузии стали важным инструментом в решении критических проблем трансплантации органов, таких как ишемически-реперфузионное повреждение [5–7], неудовлетворительная посттрансплантационная функция трансплантата и снижение выживаемости трансплантата [8, 9].

Опыт использования коммерчески доступных машин для перфузии донорских почек в России чрезвычайно ограничен, а для перфузии почек от донора с ВГОК отсутствует вовсе [10]. В ГКБ им. С.П. Боткина имеется возможность выполнения гипотермической машинной перфузии донорских по-



Рис. 2. Транспортировка донора в условиях НЭКМО в операционную

Fig. 2. Donor transportation (maintained by nECMO) to the operating room



Рис. 3. Внешний вид левой донорской почки после эксплантации

Fig. 3. Left donor kidney after explantation

чек на аппарате LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, США), соответственно, левый почечный трансплантат, распределенный в ГКБ им. С.П. Боткина, был помещен в указанный аппарат для перфузии почки (рис. 4).

Температура в процессе перфузии поддерживалась на уровне, не превышающем 8 °С. Перфузионное давление на старте перфузии составляло 20/17 мм рт. ст. с учетом пульсирующего режима перфузии, при этом скорость потока составила 94 мл/мин, индекс резистентности (RI) – 0,19 мм рт. ст./мл/мин. Длительность машинной перфузии составила 285 минут. На момент завершения перфузии донорской почки обращает на себя внимание снижение перфузионного давления до 10/3 мм рт. ст., при этом сохранилась достаточно большая скорость потока, 79 мл/мин, и RI, который рассчитывается с учетом двух вышеуказанных параметров, снизился до 0,07 мм рт. ст./мл/мин (рис. 5).

Правый почечный трансплантат был направлен в центр трансплантации, где машинная перфузия ex vivo не выполнялась.

**Реципиенты.** Подбор пары донор–реципиент осуществлялся с учетом результатов пробы cross-

match и тканевой совместимости по антигенам системы HLA.

**Реципиент левого почечного трансплантата.** Женщина 39 лет, терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), диабетическая нефропатия. Заместительная почечная терапия – гемодиализ, с 11 февраля 2017 г. 5 несовпадений с донором по системе HLA. В листе ожидания с 10.05.2018 г. Трансплантация почки выполнена 21 марта 2023 г., время операции 05:50–09:25. После пуска кровотока в 07:47 трансплантат приобрел физиологический тургор, равномерно окрасился в розовый цвет, отмечено мочеотделение. По мере согревания трансплантата пульсация почечных артерий удовлетворительная, проходимость сосудистых анастомозов не нарушена. После ушивания мышц передней брюшной стенки в условиях операционной выполнено ультразвуковое исследование, при котором в трансплантированной почке регистрируется удовлетворительный кровоток, индекс резистентности 0,50 (рис. 6).

В послеоперационном периоде наблюдалась отсроченная функция трансплантата, в связи с чем было проведено 5 сеансов гемодиализа. На момент выписки из клиники на 36-е сутки показатели мочевины и креатинина составили 19 ммоль/л и 117 мкмоль/л соответственно, диурез 1300 мл в сутки (табл. 2).

**Реципиент правого почечного трансплантата.** Женщина 51 года, терминальная стадия ХБП. 4 несовпадения с донором по системе HLA. Заместительная почечная терапия в виде гемодиализа с 22 сентября 2008 г. В листе ожидания с 09.01.2020 г. Трансплантация почки выполнена 21 марта 2023 г. После пуска кровотока трансплантат приобрел физиологический тургор и цвет, по мочеточнику визуализируется поступление мочи. В 1-е сутки после операции был отмечен диурез 1700 мл, который снизился на 2-е сутки. В послеоперационном периоде проведено 3 сеанса гемодиализа. На момент выписки на 16-е сутки мочевины крови составила 21 ммоль/л, креатинин – 250 мкмоль/л, диурез 3200 мл в сутки (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Внегоспитальная остановка кровообращения (ВГОК) является серьезной проблемой здравоохранения как в Европе, так и в США, где число случаев в год составляет 275 000 и 420 000 соответственно. Впервые детальная эпидемиологическая информация по данной проблеме представлена в международном проспективном мультицентровом исследовании EuReCa One, объединившем данные из 27 стран. Популяция указанного исследования представлена 10 682 случаями ВГОК, из которых в 7146 выполнялась сердечно-легочная реанимация. Из всех пациентов, госпитализированных с ВГОК, в



Рис. 4. Внешний вид и исходные параметры перфузии почки в LifePort Kidney Transporter

Fig. 4. External view and baseline kidney perfusion parameters in the LifePort Kidney Transporter



Рис. 5. Заключительные параметры перфузии

Fig. 5. Final perfusion parameters

25,2% случаев наблюдалось спонтанное восстановление кровообращения, у 10,7% в условиях госпиталя СЛР была продолжена, и у 64,0% пациентов на момент доставки в госпиталь была констатирована смерть [11]. Обращает на себя внимание высокая смертность пациентов с ВГОК, поскольку, по данным EuReCa, доля выживших среди всех пациентов, которым выполнялась СЛР, не превышает 10,3%.

Российские данные относительно ВГОК немногочисленны. А.А. Биркун (2017) указывает на высокую распространенность ВГОК в отдельно взятом административном центре РФ, на порядок превышающую аналогичный показатель во многих зарубежных странах [12]. Центр по лечению внезапной сердечной смерти в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им.



Рис. 6. Ультразвуковое доплеровское сканирование левого почечного трансплантата по завершении операции

Fig. 6. Doppler ultrasound of the left renal graft at the completion of surgery

Таблица 2

**Характеристики реципиентов левой и правой почки**  
**Characteristics of left and right kidney recipients**

Характеристики	Реципиент левой почки	Реципиент правой почки
Пол, муж/жен	Женский	Женский
Возраст, лет	39	51
Диагноз	ХБП 5-й ст., диабетическая нефропатия	Хронический гломеруло-нефрит, ХБП 5-й ст.
Дата начала гемодиализа	11 февраля 2017	22 сентября 2008
Количество несовпадений по HLA-A, B, Dq	5	4
Длительность пребывания в листе ожидания, мес.	57	38
Машинная перфузия <i>ex vivo</i>	Да	Нет
Общее время холодовой ишемии, ч	17,7	21,3
Индекс резистентности RI, по завершении операции	0,50	–
Индекс резистентности RI, 1-е сут	0,74	0,86
Индекс резистентности RI, 7-е сут	0,7	0,80
Индекс резистентности RI на момент выписки	0,80	1,0
Функция трансплантата	Отсроченная	Отсроченная
Число сеансов гемодиализа после трансплантации	5	3
Мочевина/креатинин, 1-е сут, ммоль/л, мкмоль/л	36/705	43/800
Мочевина/креатинин, 7-е сут	37/381	24/360
Мочевина/креатинин на момент выписки	19/117	21/250
Пребывание в стационаре, койко-дней	36	16

акад. И.П. Павлова (В.М. Теплов, 2023) приводит данные о крайне высокой смертности пациентов с ВГОК, составившей 92,6% [13].

С учетом приведенных зарубежных и российских данных можно говорить о высоком удельном весе возможных доноров среди пациентов с ВГОК.

С логической и технологической точек зрения донорство органов после ВГОК относится к категории наиболее сложных. Организация данного вида донорства по аналогии с ведущими зарубежными протоколами, преимущественно из Испании и Франции, требует значительных кадровых и технических ресурсов, что в свою очередь ставит вопрос целесообразности и эффективности рассматриваемых технологий. Наиболее достоверные данные по результатам трансплантаций от таких доноров представлены соответствующими программами Испании, Франции, Италии. Удельный вес доноров с ВГОК, от которых трансплантирован хотя бы один орган, не превышает 80,0% [14]. Неудовлетворительная консервация, связанная с критическим временем тепловой ишемии, является наиболее частой причиной неиспользования органов для трансплантации [15]. Вместе с тем результаты трансплантации органов от доноров с ВГОК считаются приемлемыми, хотя и имеющими резерв для улучшения. Трансплантаты почки имеют сопоставимые краткосрочные и отдаленные результаты, несмотря на более высокую частоту первичной дисфункции и отсроченной функции в сравнении с органами от доноров со смертью мозга и контролируемые донорами с остановкой кровообращения [16–20].

Ведущим фактором риска в донорстве органов с ВГОК является критическое значение времени тепловой ишемии. Использование нормотермической региональной перфузии достоверно уменьшает риск дисфункции трансплантата и имеет решающее значение для достижения оптимальных результатов при трансплантации почек от таких доноров [19, 21]. Но даже при тщательном отборе доноров и использовании нормотермической региональной перфузии частота развития первичной дисфункции трансплантатов почки составляет 7–8% [22].

Поскольку почечные трансплантаты от доноров с ВГОК подвергаются длительным и повторяющимся ишемическим повреждениям, важно перед трансплантацией оценить их жизнеспособность на основе функциональных, анатомических и гистологических данных, в том числе с использованием машинной перфузии *ex vivo* [23].

Значимыми факторами оценки потенциального донора с ВГОК являются время от момента остановки кровообращения (точное время возможно узнать только при наличии свидетелей данного события) до начала СЛР, которое не должно превышать 30 минут при возможном донорстве почек и 15 минут при воз-

можном донорстве печени, и общее время тепловой ишемии, определяемое от остановки кровообращения до начала консервации органов с максимально допустимым значением до 150 минут. При увеличении указанных временных отрезков риск получить нефункционирующий трансплантат значительно выше.

В представленном клиническом наблюдении общее время тепловой ишемии составило 110 минут, что соответствует вышеприведенным временным критериям. Полученные результаты, несмотря на развитие у реципиентов отсроченной функции почечных трансплантатов, мы считаем удовлетворительными и сопоставимыми с зарубежным опытом. Так, частота встречаемости отсроченной функции почечного трансплантата от доноров с ВГОК составляет около 50–70%. Тем не менее авторы отмечают удовлетворительные 1-, 5- и даже 10-летние показатели выживаемости таких трансплантатов [19, 24–27].

Нельзя не отметить представленный в статье первый в России опыт использования машинной перфузии *ex vivo* почки, полученной от донора с ВГОК, у которого использовалась экстракорпоральная нормотермическая региональная перфузия. Машинная гипотермическая перфузия почки *ex vivo* позволяет получить объективную оценку трансплантатности органа через показатель ренальной резистентности, RR. Наш опыт перфузии почек *ex vivo* находится в начальной стадии, и важно учесть многолетний подобный опыт ведущих зарубежных донорских программ. Анализ 302 трансплантаций донорских почек, подвергшихся гипотермической перфузии *ex vivo*, среди которых были почки, полученные в том числе от доноров после остановки кровообращения, показал, что RR является независимым фактором риска развития отсроченной функции трансплантата и дисфункции трансплантата в 1-й год после пересадки. Это позволяет отнести показатель RR к дополнительному инструменту оценки трансплантатов почки, особенно высокого риска. Вместе с тем невысокий прогностический уровень RR ограничивает его изолированное применение в принятии решения об использовании или утилизации донорских почек высокого риска для трансплантации [28]. Mozes et al. на анализе 336 последовательных процедур машинной перфузии донорских почек, полученных от доноров с расширенными критериями, показали, что результаты трансплантации почек с неблагоприятным диапазоном  $0,40 \text{ мм рт. ст./мл/мин} < \text{RR} < 0,60 \text{ мм рт. ст./мл/мин}$  оказались аналогичными таковым почек с более приемлемыми показателями перфузии [29]. I. Jochmans et al. также указывают на необходимость осторожной интерпретации показателя RR. В когорте из 302 трансплантаций почек, получивших гипотермическую машинную перфузию, показатель RR донорских почек с первичной дисфункцией был

сопоставим с RR почек, у которых наблюдались немедленная и отсроченная функции после трансплантации. При ретроспективном анализе вышеуказанной когорты трансплантированных почек ни в одном из случаев трансплантации почек с показателем RR >0,40 мм рт. ст./мл/мин не зарегистрировано первичного нефункционирования трансплантата [30].

В рассматриваемом клиническом наблюдении гипотермическая перфузия *ex vivo* одной из почек продолжалась 4,75 часа, и важно отметить, что показатель RR, составивший на начало перфузии 0,19, что указывает на хорошее состояние донорской почки и ее пригодность для трансплантации, к окончанию перфузии снизился до значения 0,07, что позволило уверенно рекомендовать данную почку для трансплантации. Вместе с тем по аналогии с данными зарубежных публикаций, приведенными выше, показатель RR не обладает высокой прогностической способностью, поскольку в послеоперационном периоде наблюдалась отсроченная функция почечного трансплантата, когда при столь невысоких значениях RR можно было ожидать немедленной функции. Однако нельзя не отметить практически референсные значения мочевины и креатинина крови на момент выписки пациентки, получившей трансплантат после гипотермической перфузии *ex vivo* в аппарате LifePort.

Представляется чрезвычайно актуальным дальнейшая аккумуляция данных параметров перфузии почек *ex vivo* с целью формирования собственного представления о взаимосвязи показателей машинной перфузии и результатов трансплантации почек, ближайших и отдаленных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Москве формируется собственная практика работы с донорами с внегоспитальной остановкой кровообращения. Эффективное сочетание сложившейся организационной модели донорства органов для трансплантации в Москве и современных перфузионных технологий обеспечило саму возможность работы с такой сложной категорией доноров и заложило серьезные предпосылки для дальнейшего развития в данном направлении, что, в свою очередь, позволит существенным образом увеличить число трансплантаций в Москве и получить ценные научные знания о донорстве органов в условиях критического времени тепловой ишемии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Renaudier M, Binois Y, Dumas F, Lamhaut L, Began-ton F, Jost D et al. Paris Sudden Death Expertise Cen-

ter group. Organ donation after out-of-hospital cardiac arrest: a population-based study of data from the Paris Sudden Death Expertise Center. *Ann Intensive Care*. 2022; 6; 12 (1): 48.

2. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ. New classification of donation after circulatory death donors' definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016; 29 (7): 749–759.
3. Шабунин АВ, Минина МГ, Дроздов ПА, Севостьянов ВМ, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Журавель ОС. Асистолическое донорство почек с использованием автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной холодовой перфузии (первый опыт в Российской Федерации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 102–107. Shabunin AV, Minina MG, Drozdov PA, Sevostianov VM, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS. Asystole kidney donation using automated chest compression system and hypothermic oxygenated machine perfusion (first experience in the Russian Federation). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 102–107.
4. Reznik ON, Skvortsov AE, Reznik AO, Ananyev AN, Tutin AP, Kuzmin DO, Bagnenko SF. Uncontrolled Donors with Controlled Reperfusion after Sixty Minutes of Asystole: A Novel Reliable Resource for Kidney Transplantation, Published: 2013; 30 (5).
5. Zhong Z, Hu Q, Fu Z. Increased Expression of Aldehyde Dehydrogenase 2 Reduces Renal Cell Apoptosis During Ischaemia/Reperfusion Injury After Hypothermic Machine Perfusion. *Artif Organs*. 2016; 40: 596–603.
6. Yang Z, Zhong Z, Li M. Hypothermic machine perfusion increases A20 expression which protects renal cells against Ischaemia/reperfusion injury by suppressing inflammation, apoptosis and necroptosis. *Int J Mol Med*. 2016; 38: 161–171.
7. Chatauret N, Coudroy R, Delpech PO. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater enos phosphorylation and vasodilation. *Am J Transplant*. 2014; 14: 2500–2514.
8. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 366: 770–771.
9. Jochmans I, Moers C, Smits JM. Machine Perfusion Versus Cold Storage for the Preservation of Kidneys Donated After Cardiac Death. *Ann Surg*. 2010; 252: 756–764.
10. Резник ОН. Организационные и технологические основы получения и селекции почек для трансплантации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 47. Reznik ON. Organizatsionnye i tekhnologicheskie osnovy polucheniya i seleksii pochek dlya transplantatsii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008; 47.
11. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J et al. EuReCa ONE Collaborators. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016 (12) 109: 145–146.

12. Биркун АА, Готов МА. Эпидемиологические показатели внегоспитальной остановки кровообращения на примере отдельно взятого административного центра Российской Федерации. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (2): 113–117. Birkun AA, Gotov MA. Epidemiologicheskie pokazateli vnegospital'noy ostanovki krovoobrashcheniya na primere otdel'no vzyatogo administrativnogo tsentra Rossiyskoy Federatsii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2017; 62 (2): 113–117.
13. Теплов ВМ, Прасол ДМ, Коломойцев ВВ, Архангельский НД, Багненко СФ. Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023; 20 (1): 17–23. Teplov VM, Prasol DM, Kolomoitsev VV, Arkhangel'sky ND, Bagnenko SF. The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023; 20 (1): 17–23.
14. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van LH, Neuberger J, Coene L, Morel P et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011; (24): 676–686.
15. Del Río F, Andrés A, Padilla M et al. Kidney transplantation from uncontrolled donors after circulatory death: the Spanish experience. *Kidney Int*. 2019; 95: 420–428.
16. Dominguez-Gil B, Duranteau J, Mateos A, Nunez JR, Cheisson G, Corral E et al. Uncontrolled donation after circulatory death: European practices and recommendations for the development and optimization of an effective programme. *Transpl Int*. 2016; 29: 842–859.
17. Minambres E, Rubio JJ, Coll E, Dominguez-Gil B. Donation after circulatory death and its expansion in Spain. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018; 23: 120–129.
18. Delsuc C, Faure A, Berthiller J, Dorez D, Matillon X, Meas-Yedid V et al. Uncontrolled donation after circulatory death: comparison of two kidney preservation protocols on graft outcomes. *BMC Nephrol*. 2018; 19 (1): 3.
19. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dube L, Templier F et al. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: Comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. *Transpl Int*. 2016; 29 (4): 432–442.
20. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernandez-Ruiz M, Gonzalez E, Cabrera J, Morales E et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant*. 2018; 27: 5.
21. Antoine C, Savoye E, Gaudez F, Cheisson G, Badet L, Videcoq M et al. Kidney Transplant From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: Contribution of Normothermic Regional Perfusion, National Steering Committee of Donation After Circulatory Death. *Transplantation*. 2020; 104 (1): 130–136.
22. Summers DM, Pettigrew JG. Kidney transplantation following uncontrolled donation after circulatory death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (2): 144–150.
23. Organizacion Nacional de Trasplantes Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Documento de Consenso 2012. <http://www.ont.es/infesp/pdf> Accessed October 16, 2018.
24. Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013; 18 (2): 148–153.
25. Abboud I, Viglietti D, Antoine C, Gaudez F, Meria P, Tariel E et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiocirculatory determination of death: A French single-centre experience. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2011; 27 (6): 2583–2587.
26. Lee JH, Hong SY, Oh CK, Hong YS, Yim H. Kidney transplantation from a donor following cardiac death supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Korean Medical Science*. 2012; 27 (2): 115–119.
27. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernandez-Ruiz M, Gonzalez E, Cabrera J, Morales E et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant*. 2019; 19 (2): 434–447.
28. Moers JC, Smits JM. The Prognostic Value of Renal Resistance During Hypothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Kidneys. *Am J Transplant*. 2011; 11: 2214–2220.
29. Mozes MF, Skolek RB, Korf BC. Use of perfusion parameters in predicting outcomes of machine-preserved kidneys. *Transplant Proc*. 2005; 37: 350–351.
30. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HGD, Treckmann J, Paul A et al. The Prognostic Value of Renal Resistance During Hypothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Kidneys. *Am J Transplant*. 2011; 11 (10): 2214–2220.

Статья поступила в редакцию 29.06.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 29.06.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-122-128

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ЭКСПЛАНТАЦИИ РАБОТАЮЩЕГО СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.О. Жульков<sup>1</sup>, И.С. Зыков<sup>1</sup>, А.Г. Макаев<sup>1</sup>, А.В. Протопопов<sup>1</sup>, М.Н. Муртазалиев<sup>1</sup>,  
Ф.Ю. Косимов<sup>2</sup>, А.Р. Таркова<sup>1</sup>, А.Д. Лиманский<sup>3</sup>, Я.М. Смирнов<sup>3</sup>, Х.А. Агаева<sup>1</sup>,  
О.Е. Фрыкина<sup>1</sup>, Д.А. Сирота<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Российская Федерация

**Цель:** разработать и апробировать хирургическую технику эксплантации работающего сердечно-легочного комплекса в условиях нормотермической аутоперфузии. **Материалы и методы.** В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ( $n = 10$ ) были использованы свиньи породы ландрас. Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного давления в полостях сердца и магистральных артериях, газового состава крови, сократительной способности миокарда. Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса проводили через срединную стернотомию. Кондиционирование экспантированного комплекса выполняли при 37–38 °С в течение 6 часов. **Результаты.** В ходе проведенной серии экспериментов была доказана принципиальная возможность стабильной работы изолированного комплекса «сердце – легкие» *ex vivo* на протяжении 6 часов при условии поддержания параметров базовых констант гомеостаза. Использованные технологические решения позволили обеспечить безопасную гемодинамическую и анатомическую изоляцию работающего сердечно-легочного комплекса. **Заключение.** Разработанный протокол изоляции работающего сердечно-легочного комплекса позволяет обеспечить стабильную функцию трансплантата на протяжении 6 часов в условиях нормотермической аутоперфузии. Реализация данной концепции при разработке транспортных систем позволит значительно облегчить их конструкцию и отказаться от использования дорогостоящих комплектующих, что будет способствовать широкому внедрению в клиническую практику.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, пересадка сердца, консервация сердца, аутоперфузия, сохранение донорских органов, перфузия органов *ex vivo*.

## SURGICAL TECHNIQUE FOR EXPLANTATION OF A FUNCTIONING CARDIOPULMONARY COMPLEX IN AN EXPERIMENT

М.О. Zhulkov<sup>1</sup>, I.S. Zykov<sup>1</sup>, A.G. Makaev<sup>1</sup>, A.V. Protopopov<sup>1</sup>, M.N. Murtazaliev<sup>1</sup>,  
F.Yu. Kosimov<sup>2</sup>, A.R. Tarkova<sup>1</sup>, A.D. Limansky<sup>3</sup>, Ya.M. Smirnov<sup>3</sup>, H.A. Agaeva<sup>1</sup>,  
O.E. Frykina<sup>1</sup>, D.A. Sirota<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

**Objective:** to develop and approve the surgical technique for explantation of a functioning cardiopulmonary complex under normothermic autoperfusion. **Materials and methods.** Landrace pigs were used as the experimental model for a series of acute experiments ( $n = 10$ ). During the experiment, invasive pressure in the cavities of the

**Для корреспонденции:** Макаев Александр Геннадьевич. Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

**Corresponding author.** Alexander Makaev. Address: 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation. Phone: (905) 198-33-31. E-mail: makaev\_a@meshalkin.ru

heart and main arteries, blood gas composition, and myocardial contractility were monitored. The functioning cardiopulmonary complex was explanted through a median sternotomy. The explanted complex was conditioned at 37–38 °C for 6 hours. **Results.** In the course of a series of experiments, it was shown that stable operation of the isolated heart-lung complex *ex vivo* for 6 hours was fundamentally possible provided that the parameters of the basic homeostasis constants are maintained. The technological solutions used made it possible to ensure safe hemodynamic and anatomical isolation of the working cardiopulmonary complex. **Conclusion.** The developed protocol for isolating a functioning cardiopulmonary complex allows to provide stable graft function for 6 hours under normothermic autoperfusion. Implementation of this concept in the development of transport systems would significantly facilitate their design and eliminate the use of expensive components. This would contribute to widespread introduction into clinical practice.

*Keywords: chronic heart failure, heart transplantation, heart preservation, autoperfusion, donor organ preservation, ex vivo organ perfusion.*

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация солидных органов, несомненно, является одним из наиболее значимых достижений медицины XX века, однако многие проблемы данной области по-прежнему остаются нерешенными [1]. Одной из таких проблем является разработка технологии длительного кондиционирования донорских органов. Лимит безопасного времени фармако-холодовой консервации сердца остается основным сдерживающим фактором, не позволяющим расширить географию донорских баз [2, 3]. Учитывая очевидные преимущества нормотермического кондиционирования донорских органов перед статической холодной консервацией, большинство современных стратегий сохранения трансплантата направлено на поддержание кровотока и температурного режима [4, 5]. Вместо охлаждения органа для замедления метаболических процессов аппаратная перфузия обеспечивает поддержание нормальной метаболической активности в условиях, близких к физиологической среде, что позволяет значительно сократить период холодовой ишемии или вовсе отказаться от него при проведении имплантации органа в тело реципиента, а также проводить расширенный скрининг морфофункционального статуса трансплантата [4, 6–8]. Однако широкое использование подобных перфузионных платформ во многих странах ограничивается их высокой стоимостью [9–13]. В связи с этим разработка эффективного и экономически выгодного способа длительного кондиционирования донорского сердца является актуальной проблемой современной трансплантологии.

Многолетние исследования физиологических законов сердечной ауторегуляции традиционно были сопряжены с разработкой способов длительного поддержания эффективной сердечной деятельности *ex vivo* [14–16]. И хотя на тот момент представления физиологов-экспериментаторов о трансплантологии были крайне далеки от современных, сегодня реализация концепции автономного дожития донорских органов в условиях нормотермической аутоперфузии может стать решением проблемы длительного конди-

ционирования трансплантата, позволить значительно упростить разработку платформ для осуществления аппаратной перфузии и способствовать широкому внедрению данных технологий в клиническую практику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ( $n = 10$ ) были использованы свиньи породы ландрас, самки, весом  $50 \pm 5$  кг в возрасте 4–5 месяцев. Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986), и были одобрены решением комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Протокол № 2 от 01.09.2022 г.).

В день эксперимента всем животным натошак выполняли премедикацию (золетил-100). Дозу подбирали индивидуально, согласно весоростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животное транспортировали на операционный стол и закрепляли в положении «на спине» для последующей интубации трахеи, установки центрального артериального и венозных катетеров в наружную яремную и общую бедренную вену. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (рокурония бромид). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.), с дыхательным объемом 8 мл/кг, с частотой 12–14 дыханий в минуту. Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды).

Во время экспериментов проводили мониторинг инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации правой общей сонной артерии, цен-

трального венозного давления (ЦВД) путем катетеризации правой наружной яремной вены, газового состава крови. Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора ХТ-4000i (Sysmex, Германия), согласно рекомендациям производителя. Параметры центральной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана–Ганса, а также с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией.

Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса (рСЛК) выполняли через срединную стернотомию. Выделение рСЛК начинали с мобилизации верхней полой вены (ВПВ) и перевязки непарной вены. Затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), обе сонные артерии, левую подключичную артерию (ЛПКА). Трахею осторожно отделяли от пищевода, используя электрокоагулятор, добиваясь тщательного гемостаза. Особое внимание уделяли освобождению нижних долей легких, поскольку базальные отделы легких находятся крайне глубоко и в большей своей части накрыты куполом диафрагмы, что затрудняет визуализацию и сопряжено с высоким риском хирургической травмы паренхимы.

После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали и пересекали, избегая грубых тракций. Через правую подключичную артерию по направлению к сердцу устанавливали артериальную канюлю 16–18 Fg, которую соединяли с резервуаром, подвешенным на высоте 70 см над сердцем. Полунепарную вену, дренирующую кровь у животных непосредственно в коронарный синус, перевязывали и пересекали. Под контролем ИАД перевязывали все брахиоцефальные артерии, избегая повышения давления в корне аорты более 130–140 мм рт. ст. за счет дозированной эксфузии крови в резервуар. После пережатия нисходящей грудной аорты на уровне перешейка выполняли забор артериальной крови в резервуар до стабилизации уровня крови. После стабилизации уровня крови и артериального давления в бедренную вену вводили 1–1,5 литра раствора Рингера. Затем перевязывали и пересекали полые вены, трахею пересекали и повторно интубировали трубкой с манжетой, рСЛК окончательно отделяли от окружающих тканей, переносили в контейнер с теплым физиологическим раствором (38 °С) и продолжали наблюдение.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство диспер-

сий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики – t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали методы непарметрической статистики. Различия между параметрами считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В серии острых экспериментов было выполнено 10 эксплантаций рСЛК с последующим 6-часовым наблюдением (рис. 1).

Активное резервирование собственной крови животных через артериальную канюлю, установленную в брахиоцефальный ствол, а также вытеснение максимального объема крови из нижней половины тела при помощи инфузии кристаллоидного раствора в бедренную вену позволили создать необходимый запас крови (1500–2000 мл) для поддержания нормоволемии рСЛК на протяжении 6 часов наблюдения. Резервуар с артериальной кровью, подвешенный на высоте 70 см над уровнем сердца, обеспечивал стабильные условия для переноса изолированного рСЛК

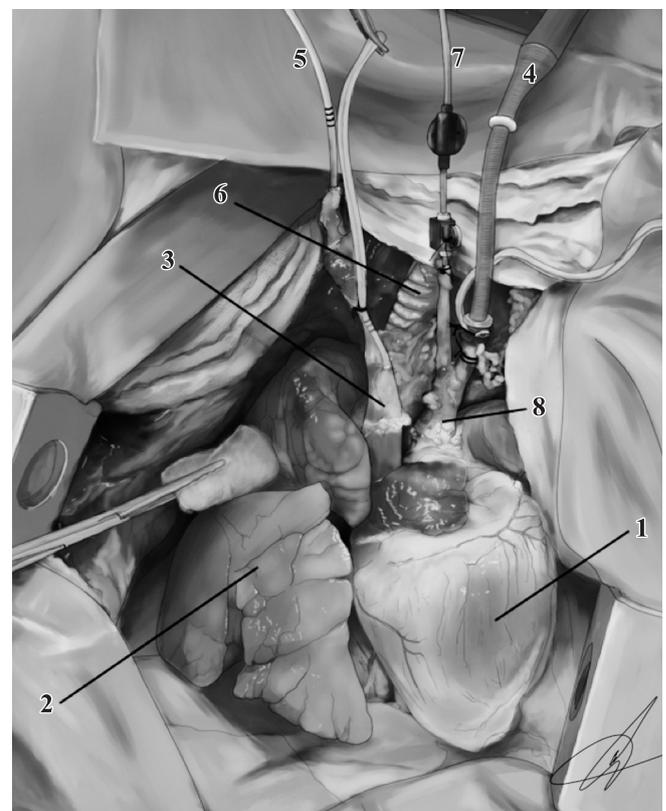


Рис. 1. Общий вид операционной раны: 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – верхняя полая вена; 4 – артериальная канюля; 5 – катетер Свана–Ганса; 6 – трахея; 7 – катетер для измерения ИАД; 8 – восходящий отдел аорты

Fig. 1. General view of surgical wound: 1 – heart; 2 – right lung; 3 – superior vena cava; 4 – arterial cannula; 5 – Swan–Ganz catheter; 6 – trachea; 7 – arterial catheter; 8 – ascending aorta

в транспортный контейнер, либо выступая в качестве ресивера собственному сердечному выбросу, либо обеспечивая антеградную коронарную перфузию по схеме Лангендорфа (рис. 2). После размещения рСЛК в контейнере и установки измерительных датчиков артериальную магистраль пережимали (рис. 2, б), затем под контролем давления в полостях сердца корректировали объем крови в рСЛК.

Основные параметры гемодинамики были измерены при помощи ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией, а также прямой тонометрией в полостях сердца и магистральных артериях (табл. 1).

С целью поддержания основных гомеостазиологических констант на протяжении 6 часов нормотермической аутоперфузии в правые отделы сердца проводили инфузию раствора хлористого кальция и глюкозы. ИВЛ рСЛК проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и на выдохе (5–8 см вод. ст.) с дыхательным объемом 8 мл/кг массы тела, частотой 12–14 дыханий в

минуту,  $FiO_2 = 70\%$ . Основные параметры газового состава крови приведены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость исследований функционирования изолированного сердца и сердечно-легочного комплекса была полностью признана более века назад. В 1866 году в физиологическом институте Карла Людвига в Лейпциге С. Elias описал влияние диастолического наполнения в изолированном перфузируемом сердце лягушки на объем сердечного выброса [15]. Позже исследование, описывающее влияние давления наполнения на амплитуду сокращения, было опубликовано С. Joseph в 1869 году [16]. В 1881 году Н.Н. Martin описал технику подготовки гемодинамически изолированного сердечно-легочного комплекса собаки с открытой грудной клеткой с применением резистора и резервуара между аортой и полыми венами [17]. В качестве резистора были использованы тонкостенные трубки, окруженные герметичным цилиндром (по типу современных колонок для гемодиализа). Данный препарат использовался

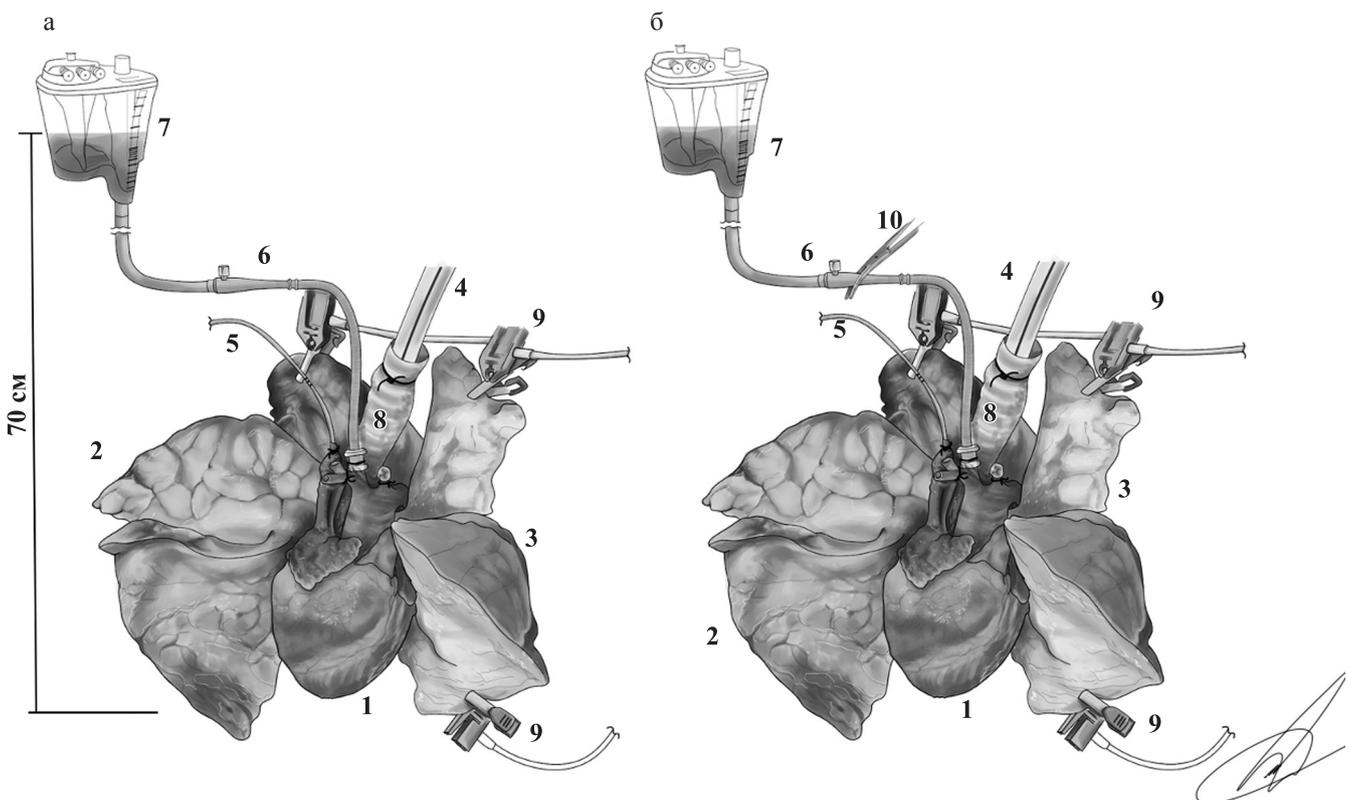


Рис. 2. Схема изолированного сердечно-легочного комплекса: а – этап эксфузии крови в резервуар и подготовка к переносу комплекса в контейнер; б – этап окончательной гемодинамической изоляции рСЛК; 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – интубационная трубка; 5 – катетер Свана-Ганса; 6 – артериальная канюля; 7 – резервуар с кровью; 8 – трахея; 9 – электроды электрокардиографа; 10 – зажим

Fig. 2. Diagram of the isolated cardiopulmonary complex: а – stage of blood exsufflation into the reservoir and preparation for transfer of the complex into the container; б – stage of final hemodynamic isolation of a working cardiopulmonary complex; 1 – heart; 2 – right lung; 3 – left lung; 4 – intubation tube; 5 – Swan-Ganz catheter; 6 – arterial cannula; 7 – blood reservoir; 8 – trachea; 9 – electrocardiograph electrodes; 10 – clamp

для изучения сократительных свойств сердца, сердечного метаболизма, регуляции коронарного кровотока и действия различных фармакологических препаратов [18–20]. Еще один широко известный метод поддержания функции сердца после анатомической изоляции был предложен в 1895 году О. Лангендорфом [21]. Разработанный способ заключался в ретроградном введении солевого раствора в корень аорты. При этом была доказана возможность длительного функционирования сердца за счет потребления растворенного в солевом растворе кислорода. Однако несмотря на отсутствие внешней работы опустошенного левого желудочка сердца в условиях ретроградной перфузии по Лангендорфу, использование солевого раствора значительно ограничивало время дожития сердца. Поскольку удовлетворение потребности миокарда в кислороде требовало повышенного коронарного потока кристаллоидного рас-

твора, это неизбежно приводило к отеку миокарда и ухудшению его сократительной способности. Обогащение раствора добавлением отмытых эритроцитов восстанавливало содержание кислорода и вязкость перфузата, что способствовало снижению сопротивления капиллярного коронарного русла. Другой модификацией, делавшей препарат по Лангендорфу более практичным, была схема, включающая резервуар, заполненный перфузатом под постоянным давлением и соединенный как с левым предсердием, так и с аортой через систему клапанов и искусственного сосудистого сопротивления [22]. При этом оттекающую из коронарного синуса кровь резервировали и исключали из рециркуляции. Благодаря данной схеме левый желудочек генерировал сердечный выброс, совершая внешнюю работу в условиях регулируемого давления наполнения. Похожий тип изоляции сердца был предложен G. Elzinga [18].

Таблица 1

**Основные параметры гемодинамики**  
**Main hemodynamic parameters**

Параметр	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
ЧСС, уд/мин	66 [51; 95]	94 [90; 100]	97 [87; 105]	93 [86; 97]	89 [87; 92]	89 [89; 94]
ДПП, мм рт. ст.	0	-1	5	4	3	1
ДПЖ <sub>сп</sub> , мм рт. ст.	7 [3; 12]	8,3 [6,5; 11]	10,6 [8,7; 12]	6 [5; 7]	4,3 [3; 5,5]	5,5 [3; 7,5]
ДЛА <sub>сп</sub> , мм рт. ст.	6,5 [3,5; 10]	5,2 [3,5; 8,5]	10,5 [10; 11]	6,8 [4; 9]	5,2 [4; 6]	7,5 [4,7; 9,7]
ДЗЛК, мм рт. ст.	1	0	6	2	1	4
иАД в аорте, мм рт. ст.	67 [54; 74]	75 [65; 85]	93 [89; 101]	85 [70; 100]	73,5 [64,5; 85]	70,8 [62,5; 78]
СВ, л/мин	903,0	846,0	1015,0	1089,0	1414,0	899,0

*Примечание.* ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление в правом предсердии; ДПЖ<sub>сп</sub> – среднее давление в правом желудочке; ДЛА<sub>сп</sub> – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; иАД – инвазивное артериальное давление в корне аорты; СВ – сердечный выброс. Данные представлены как Me [Q1; Q3].

*Note.* ЧСС – heart rate; ДПП – Right Atrial Pressure; ДПЖ<sub>сп</sub> – Mean Right Ventricular Pressure; ДЛА<sub>сп</sub> – Mean Pulmonary Artery Pressure; ДЗЛК – pulmonary wedge pressure; иАД – invasive blood pressure; СВ – cardiac output. The data is presented as Me [Q1; Q3].

Таблица 2

**Основные параметры газового состава крови**  
**Main parameters of blood gas composition**

Параметр	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
Гематокрит, %	24,5	29,8	28,5	26,0	27,0	27,6
Гемоглобин, г/л	79	79	78	69	87	90
pH	7,9	7,8	7,8	7,8	7,7	7,7
Лактат, ммоль/л	6,3	8,4	5,3	1,5	2,1	3,6
Глюкоза, ммоль/л	7,7	11,1	8,7	3,5	5,9	3,3
РаО <sub>2</sub> в аорте, мм рт. ст.	248	170	190	197	238	175
РаО <sub>2</sub> в ПП, мм рт. ст.	39,6	40,3	42,8	31,4	34,7	31,2
РСО <sub>2</sub> в ЛП, мм рт. ст.	5,7	5,6	6,7	6,7	8,4	6,9
РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	2,8	2,6	2,71	2,8	3,4	2,5
К <sup>+</sup> , ммоль/л	3,8	3,3	2,2	2,8	3,1	3,0
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	143	147	152	155	160	163
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	0,72	0,77	1,18	1,34	0,87	1,39

В 1926 году Е.Н. Starling и М.В. Visscher опубликовали результаты исследований изолированного сердца, сформулировав известный закон, описывающий взаимосвязь диастолического объема сердца и силы сердечных сокращений [14, 23]. При этом исторически сердечный препарат Старлинга не подвергался стольким модификациям, как схема Лангендорфа. В работе Р.Н. Huisman et al. представлено описание модифицированного препарата Старлинга, который был разработан с целью изучения электрической активации желудочков, а затем адаптирован для изучения работы клапанного аппарата, а также функции и механики работы желудочков [24]. Предложенный Р.Н. Huisman метод позволял обеспечить длительный период стабильной механической работы сердца во многом благодаря использованию в качестве перфузата цельной, практически неразбавленной свежей крови. Еще одним важным техническим приемом стало сохранение анатомической целостности соустия между легочными венами и левым предсердием, что обеспечивало нормальное наполнение левого желудочка. Авторы также исправили слабые места оригинальной методики Старлинга, а именно выполнили полную денервацию сердечно-легочного комплекса.

Фундаментальные знания, полученные в ходе проведения этих исследований, легли в основу современных технологий пролонгирования дожития сердечного трансплантата *ex vivo*. Однако по-прежнему принцип автономного дожития изолированного сердечно-легочного комплекса остается не реализован ни в одной из существующих моделей транспортных модулей донорских органов [14, 24–26]. Проведенные ранее эксперименты позволили выявить ряд критически важных требований, необходимых для успешной изоляции и продолжительного функционирования рСЛК, среди которых соблюдение принципов сбережения объема крови донора для последующей коррекции уровня волемии и возможность эффективного поддержания нормотермического режима кондиционирования трансплантата [27]. В ходе проведенного исследования была доказана эффективность применения схемы активной эксфузии крови донора за счет собственного сердечного выброса. Комбинация методов функциональной изоляции рСЛК и элементов перфузии по Лангендорфу позволили добиться заготовки максимально возможного объема крови, обеспечить стабильные параметры гемодинамики на всех этапах эксплантации рСЛК и дозированную нагрузку комплекса объемом. Стабильность параметров гемодинамики и саморегуляция коронарного кровотока за счет высоты расположения резервуара с кровью позволяют осуществить максимально бережную препаровку рСЛК со тщательным гемостазом.

Важной особенностью функционирования изолированного рСЛК является возможность поддержания

достаточного коронарного кровотока при абсолютной гиповолемии малого круга кровообращения. Если в случае анатомической целостности правые отделы фактически определяют дебит левого желудочка, в случае изоляции рСЛК левые отделы сердца оказываются в оптимальных условиях нагрузки давлением и объемом при минимальной ударной работе правого желудочка. Так, несмотря на поддержание среднего уровня артериального давления в корне аорты на уровне 65–75 мм рт. ст., сердечный выброс составлял от 846,0 до 1414,0 мл в минуту. При этом на этапе аутоперфузии наблюдалось полное отсутствие пульсовой волны в стволе легочной артерии при ее наличии в полости правого желудочка сердца.

Подобные щадящие условия автономного функционирования рСЛК обеспечивают «отдых» правым отделам сердца, позволяя им генерировать достаточный ударный объем с минимальной постнагрузкой. Важно отметить, что данные условия функционирования рСЛК имеют много общего с теми, что наблюдаются при проведении активной аппаратной перфузии сердца. Однако разработка транспортной системы на основе принципа нормотермической аутоперфузии позволяет значительно сократить экономические затраты на протезирование насосной функции сердца и оксигенирующей функции легких, что облегчит внедрение технологии длительного кондиционирования донорских органов *ex vivo* в клиническую практику.

*Исследование выполнено в рамках проекта № 23-25-10013 (Соглашение № 23-25-10013 от 20.04.2023 г. с РНФ, Соглашение № р-52 от 03.04.2023 г. с Министерством науки и инновационной политики НСО).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fomichev AV, Poptsov VN, Sirota DA, Zhulkov MO, Edemskiy AG, Protopopov AV et al. Mid-term and long-term outcomes following heart transplantation with prolonged cold ischemia. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (1): 99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-1-99-105>.
2. Pannekoek A, Ali U. Does the solution used for cold static storage of hearts impact on heart transplant survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021; 33 (5): 814–818. doi: 10.1093/icvts/ivab164.
3. Fomichev AV, Khvan DS, Agaeva HA, Zhulkov MO, Doronin DV, Chernyavsky AM. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (8): 4011. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4011>.

4. Qin G, Jernryd V, Sjöberg T, Steen S, Nilsson J. Machine Perfusion for Human Heart Preservation: A Systematic Review. *Transpl Int*. 2022; 35: 10258. doi: 10.3389/ti.2022.10258.
5. Peters-Sengers H, Houtzager JHE, Idu MM, Heemskerk MBA, van Heurn ELW, Homan van der Heide JJ et al. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct*. 2019; 5 (5): e448. doi: 10.1097/TXD.0000000000000888.
6. Ontario Health (Quality). Portable Normothermic Cardiac Perfusion System in Donation After Cardiocirculatory Death: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020; 20 (3): 1–90.
7. Van Raemdonck D, Rega F, Rex S, Neyrinck A. Machine perfusion of thoracic organs. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (Suppl 8): S910–S923. doi: 10.21037/jtd.2018.02.85.
8. Zhulkov MO, Sirota DA, Zykov IS, Sabetov AK, Agaeva KA, Makaev AG et al. Results of a study of the effectiveness of direct coronary oxygen persufflation as a donor heart conditioning method. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 111–120. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-111-120>.
9. Pinnelas R, Kobashigawa JA. Ex vivo normothermic perfusion in heart transplantation: a review of the TransMedics® Organ Care System. *Future Cardiol*. 2022; 18 (1): 5–15. doi: 10.2217/fca-2021-0030.
10. Slama A, Schillab L, Barta M, Benedek A, Mitterbauer A, Hoetzenecker K et al. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36 (7): 744–753. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.011.
11. Jochmans I, O’Callaghan JM, Pirenne J, Ploeg RJ. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. *Transpl Int*. 2015; 28 (6): 665–676. doi: 10.1111/tri.12530.
12. Pettit SJ, Petrie MC. Transplantation of Hearts Donated After Circulatory-Determined Death. *Circ Heart Fail*. 2019; 12 (4): e005991. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005991.
13. Zhulkov MO, Fomichev AV, Alsov SA, Cleaver EN, Chernyavsky AM. Current state of the problem and results of ex vivo perfusion of donor hearts. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 143–146. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>.
14. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927; 62 (3): 243–261. doi: 10.1113/jphysiol.1927.sp002355.
15. Zimmer HG. Modifications of the isolated frog heart preparation in Carl Ludwig’s Leipzig Physiological Institute: relevance for cardiovascular research. *Can J Cardiol*. 2000; 16 (1): 61–69.
16. Zimmer HG. Who discovered the Frank-Starling mechanism? *News Physiol Sci*. 2002; 17: 181–184. doi: 10.1152/nips.01383.2002.
17. Fye WB. H. Newell Martin and the isolated heart preparation: the link between the frog and open heart surgery. *Circulation*. 1986; 73 (5): 857–864. doi: 10.1161/01.cir.73.5.857.
18. Elzinga G. Cross Talk Between Left and Right Heart: A Study on the Isolated Heart. Vrije Univ. te Amsterdam. 1972.
19. Patterson SW, Starling EH. The carbohydrate metabolism of the isolated heart lung preparation. *J Physiol*. 1913; 47 (1–2): 137–148. doi: 10.1113/jphysiol.1913.sp001617.
20. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol*. 1914; 48 (5): 357–379. doi: 10.1113/jphysiol.1914.sp001669.
21. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugthierherzen. *Arch für die gesamte Physiol des Menschen und der Tiere*. 1895; 61: 291–332.
22. Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE. Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol*. 1967; 212 (4): 804–814. doi: 10.1152/ajplegacy.1967.212.4.804.
23. Simaan J, Fawaz G. The mechanical efficiency of the Starling heart-lung preparation. *Pflugers Arch*. 1968; 302 (2): 123–132. doi: 10.1007/BF00586865.
24. Huisman PH, Schipperheyn JJ. The isolated heart-lung preparation. The Hague: Martinus Nijhoff Medical Division, 1978. 36–36.
25. Langer RM. Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1221–1222. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.070.
26. Kozlov IA, Krichevskiy LA. Heart Transplantation in the USSR and Former Soviet Countries. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34 (12): 3398–3408. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.001.
27. Zhulkov MO, Zykov IS, Sirota DA, Agaeva HA, Sabetov AK, Poveschenko OV et al. Long-Term Conditioning of a Donor Heart by Autoperfusion. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2022; 15: 3: 214–220. doi: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220.

Статья поступила в редакцию 13.05.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 13.05.2023

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-3-129-138

## РЕПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПОСЛЕ РАНЕЕ ВЫПОЛНЕННОГО TAVI

Д.А. Титов, М.Н. Соркомов, Д.М. Пурсанова, М.И. Федосейкина, С.И. Бабенко, Р.М. Муратов

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

Эндоваскулярные операции при пороках аортального клапана хорошо зарекомендовали себя у пациентов пожилого возраста и с тяжелой сопутствующей патологией, конкурирующей с основным заболеванием. Однако риск развития дисфункции по причине структурной дегенерации биологического протеза и протезного эндокардита остается высоким. Выполнение повторных операций сопряжено с риском развития осложнений, но открытая операция в данной группе больных является единственным методом лечения.

**Цель:** описание серии повторных операций при дисфункции имплантированных протезов после TAVI.

**Материал и методы.** В отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (заведующий профессор Р.М. Муратов) с 2015-го по 2022 г. выполнено 6 повторных операций у больных, ранее перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана (TAVI). Средний возраст больных на момент TAVI составлял 70,6 года (62–83), на момент повторной операции – 74,3 года (70–84). Прогнозируемый риск смертности по EuroSCORE II на момент повторного вмешательства – 42,2% (21,7–87,6). Среднее время до выполнения повторной операции составило 42 месяца. Показаниями для реоперации в 4 случаях явился ранний активный протезный эндокардит, в 2 случаях – структурная дегенерация протеза.

**Результаты.** На госпитальном этапе умер 1 пациент от острой сердечной недостаточности, операция выполнялась по жизненным показаниям в условиях крайней исходной тяжести. У трех пациентов ранний п/о период протекал без осложнений. У одной больной потребовалась ВАБК по причине ОЧН, также 1 больной выполнена имплантация постоянного ЭКС. Среднее время нахождения в стационаре составило 14 дней. У пациентов с активной формой протезного эндокардита проводился 6-недельный курс антибиотикотерапии. Функция имплантированных протезов была удовлетворительной.

**Выводы.** Репротезирование аортального клапана после ранее выполненного TAVI является вынужденной операцией и единственным способом лечения дисфункции протеза. В условиях активного протезного эндокардита своевременная операция обеспечивает спасение данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* репротезирование, инфекционный эндокардит, TAVI.

## AORTIC VALVE REPLACEMENT AFTER PREVIOUS TAVI

D.A. Titov, M.N. Sorcomov, D.M. Pursanova, M.I. Fedoseykina, S.I. Babenko, R.M. Muratov  
Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Endovascular surgery for aortic valve defects has proven itself well in elderly patients with severe comorbidities competing with the underlying disease. However, the risk of dysfunction resulting from structural degeneration of bioprosthetic heart valve and prosthetic valve endocarditis remains high. Repeated surgeries are associated with complications, but open surgery is the only method of treatment in this group of patients. **Objective:** to describe a series of reinterventions for prosthetic valve dysfunction occurring after TAVI. **Material and methods.** From 2015 to 2022, at the Department of Emergency Surgery for Acquired Heart Diseases (Head, Professor R.M. Muratov), Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, 6 reoperations were performed in patients who had previously undergone transcatheter aortic valve implantation (TAVI). The average age of patients at the time of TAVI and at the time of reoperation was 70.6 years (62–83) and 74.3 years (70–84), respectively. The EuroSCORE II predicted risk of mortality at the time of reintervention was 42.2% (21.7–87.6). The mean time to reoperation was 42 months. Indications for reoperation were early active prosthetic endocarditis (4 cases) and

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

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

structural valve degeneration (2 cases). **Results.** At the hospital stage, 1 patient died of acute heart failure; the operation was performed for vital indications in conditions of extreme initial severity. In three patients, the early postoperative period was uneventful. One patient required intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) due to heart failure, and 1 patient was implanted with permanent pacemaker. The average time of hospitalization was 14 days. Patients with active prosthetic endocarditis received a 6-week course of antibiotic therapy. The function of the implanted valves was satisfactory. **Conclusions.** Aortic valve replacement after previous TAVI is an emergency operation and represents the only way to treat valve dysfunction. Under active prosthetic endocarditis, timely surgery can save this patient cohort.

*Keywords: valve replacement, infective endocarditis, TAVI.*

## ВВЕДЕНИЕ

При выборе методики операции при аортальном стенозе (АС) доказано: открытая операция показана молодым пациентам при наличии инфекционного эндокардита (ИЭ) и степени рисков по шкалам STS и ES II ниже 4%. Тогда как при наличии многососудистого поражения коронарных артерий, патологии атрио-вентрикулярных клапанов, аневризмы аорты, гипертрофии МЖП, требующей миоэктомии, и степени риска по тем же шкалам более 4% коморбидная патология, грубые постлучевые изменения органов средостения, риск травмы функционирующих шунтов при рестернотомии могут являться предпочтением в пользу TAVI.

С накоплением опыта выполнения процедуры TAVI были определены ее недостатки и противопоказания. К абсолютным противопоказаниям можно отнести отсутствие специально обученной кардиохирургической службы, ожидаемую продолжительность жизни менее 1 года, низкую вероятность улучшения качества жизни после TAVI вследствие тяжелой сопутствующей патологии. Немаловажными являются анатомические особенности, такие как узкий или широкий размер ФК АК (менее 18 мм или более 29 мм), наличие тромбоза в левых камерах сердца. Неблагоприятная анатомия корня аорты, асимметричный кальциноз с высоким риском окклюзии устьев коронарных артерий, атероматоз аорты с

нестабильными бляшками и высоким риском системной эмболии также могут стать противопоказанием.

Процедура TAVI изначально несла в себе малоинвазивность и максимальную безопасность для пациентов с высоким хирургическим риском, однако частота и степень таких острых осложнений во время имплантации протеза, как обструкция устьев коронарных артерий, разрыв фиброзного кольца АК, А-В-блокад, парапротезные фистулы, инсульт, инфаркт миокарда и осложнения, возникающие в различные сроки после операции со стороны имплантированного протеза – вторичный тромбоз клапана, дисфункция вследствие компрессии и протезный эндокардит, – не делают данную методику «золотым стандартом» при выборе типа операции при стенозе АК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2015-го по 2022 г. в отделении неотложной хирургии приобретенных пороков сердца НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (руководитель профессор Р.М. Муратов) реоперировано 6 пациентов после ранее выполненного TAVI. Средний возраст больных на момент TAVI составлял 70,6 года (62–83), на момент повторной операции – 74,3 года (70–84). Прогнозируемый риск смертности по EuroSCORE II на момент повторного вмешательства – 42,2% (21,7–87,6). Женщин/мужчин – 4/2. Средний срок выполнения повторной операции от момента первичной составил 42 месяца (8–144) (табл.). Показаниями для опера-

Таблица

### Клиническая характеристика реоперированных больных, n = 6

#### Clinical characteristics of reoperated patients, n = 6

Пациент / Возраст	Тип протеза TAVI	Возраст на момент TAVI (лет)	Возраст на момент реоперации (лет)	Срок п/о TAVI (мес.)	ES 2 (%)	Сопутствующая патология
1. 70 л.	Edwards Sapien-23	65	70	60	19,9	МФА, ХОБЛ
2. 84 г.	Core Valve-26	83	84	8	36,5	МФА, ХБП-4, СД, АГ
3. 73 г.	Edwards Sapien-29	72	73	8	87,6	ХБП-4. Аденома простаты
4. 75 л.	MedLAB-27	73	75	24	24,8	Пневмофиброз, АГ
5. 70 л.	Boston Scientific Acurate neo-25	69	70	11	23,5	Мастэктомия, лучевая терапия
6. 74 г.	CoreValve-23	62	74	144	38,1	Операция с ИК и ЭКМО в анамнезе

ции в 4 случаях явился ранний активный протезный эндокардит, в 2 случаях – структурная дегенерация протеза.

Основными симптомами у больных были одышка при минимальных физических нагрузках, длительное повышение температуры тела до 38,5 °С, снижение массы тела, выраженная слабость. У всех больных имелась выраженная сердечная недостаточность с отеками на нижних конечностях и увеличением печени. Один пациент оперирован по витальным показаниям на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности.

Все больные обследовались стандартными методами. По данным ЭхоКГ, у больных с протезным эндокардитом отмечались наложения и вегетации на створках протеза с формированием клапанной недостаточности 2–3-й степени. У больных с дегенерацией протеза створки клапана были ограничены в подвижности, уплотнены и кальцинированы с формированием трансклапанного пикового и среднего градиента и значимой регургитации. В одном случае у больной с протезом Core Valve при затруднительном подтверждении инфекционного поражения с помощью ЧПЭхоКГ, связанного с его структурными особенностями (высокий нитиноловый каркас), для подтверждения диагноза протезного эндокардита выполнено ПЭТ КТ с 18 F – фтордезоксиглюкозой,

которое показало наличие патологического гиперметаболизма в проекции аортального биопротеза (рис. 1). Для исключения мальформации и микотических аневризм сосудов головного мозга при инфекционном протезном эндокардите выполнялась МРТ сосудов головного мозга.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Все операции выполнялись в условиях гипотермического искусственного кровообращения (28 °С). В пяти случаях операция выполнена через полную срединную стернотомию, в 1 случае использована J-образная мини-стернотомия по 4-му межреберью. Защита миокарда у всех больных осуществлялась введением 2 л раствора «Кустодиол». Среднее время ИК составило 197,5 мин, время пережатия аорты составило 141,7 мин.

**Пациент 1.** Диагноз: состояние п/о TAVI «Edwards Sapien-23» трансапикальным доступом. Стеноз и недостаточность аортального биопротеза на фоне структурной дегенерации (рис. 2). НК 2Б. ФК 4. Операция: репротезирование АК биопротезом «БиоЛАБ-20». Время ИК – 116 минут. Пережатие аорты – 76 минут. Гладкий п/о период, выписка на 8-е сутки.

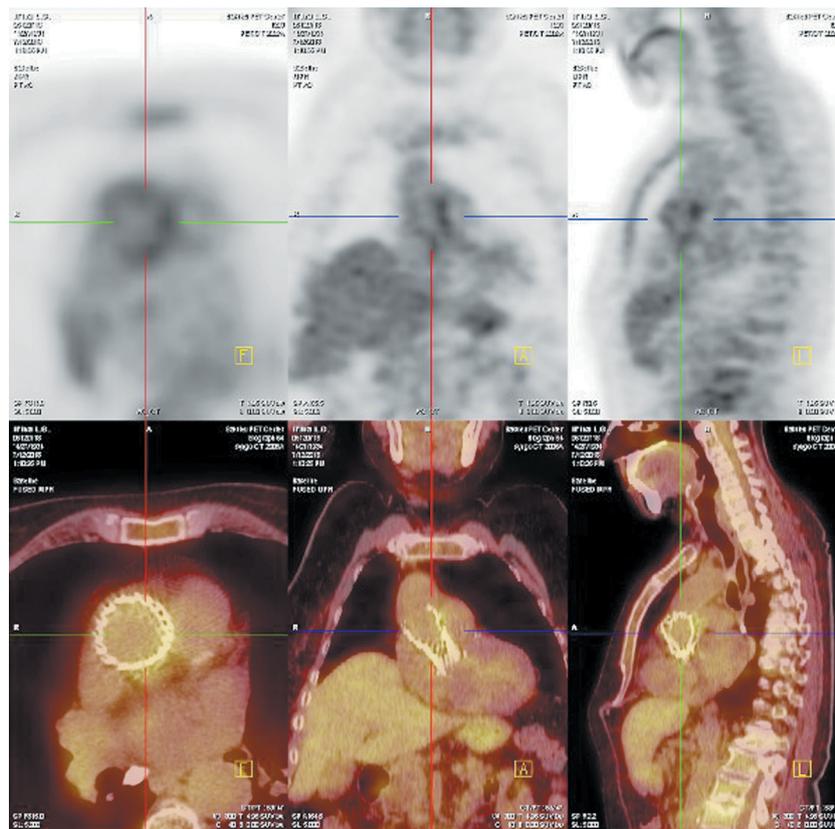


Рис. 1. ПЭТ КТ с 18 фтордезоксиглюкозой, патологический гиперметаболизм в проекции аортального биопротеза

Fig. 1. 18F-FDG PET-CT imaging, pathological hypermetabolism in the bioprosthetic aortic valve projection

**Пациент 2.** Диагноз: состояние п/о TAVI «Core Valve-26», стентирование ПМЖВ. Ранний протезный эндокардит аортального протеза, активная фаза. Инфекционный эндокардит митрального клапана с недостаточностью 2-й степени. Рестеноз стента в передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ). НК 2Б. ФК 4. Операция: репротезирование аортального клапана (АК) механическим протезом «Карбоникс-22», протезирование митрального клапана механическим протезом «Карбоникс-28», аортокоронарное шунтирование (АКШ-ПМЖВ) (рис. 3). Время искусственного кровообращения (ИК) – 227 минут. Пережатие аорты – 165 минут. Гладкий послеоперационный период, выписка на 18-е сутки.

**Пациент 3.** Диагноз: состояние п/о TAVI «Edwards Sapien-29». Ранний протезный эндокардит аортального протеза, активная фаза. Недостаточность митрального и трикуспидального клапана 3-й степени. Высокая легочная гипертензия. Асцит. ИВЛ. НК 2Б. ФК 4. Операция: репротезирование АК «Карбоникс-26», пластика митрального клапана на полоске из политетрафторэтилена, пластика трикуспидального клапана по ДеВега (рис. 4). Время ИК – 204 минуты. Пережатие аорты – 125 минут. Смерть в раннем п/о периоде от прогрессирующей сердечной недостаточности.

**Пациент 4.** Диагноз: состояние п/о TAVI «Мед-Лаб КТ-27». Ранний протезный эндокардит аорталь-

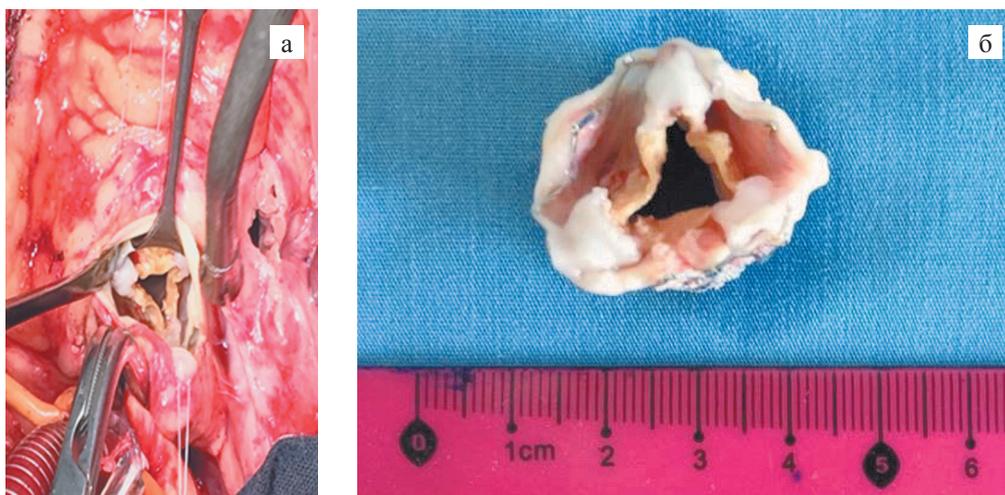


Рис. 2. Структурная дегенерация протеза «Edwards Sapien-23»: а – интраоперационное фото; б – эксplantированный протез «Edwards Sapien-23»

Fig. 2. Structural degeneration of the Edwards Sapien-23 valve: а – intraoperative photo; б – explanted Edwards Sapien-23 valve

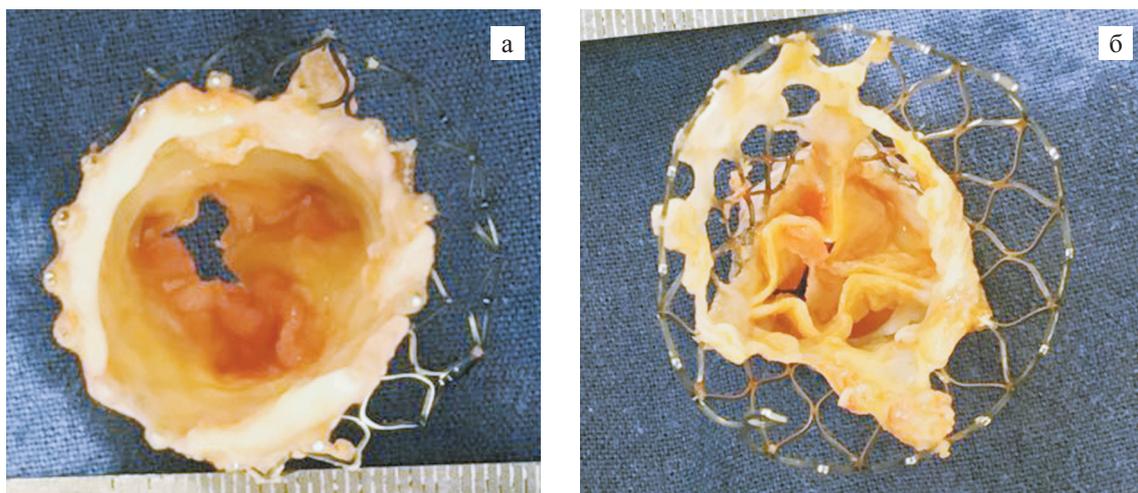


Рис. 3. Протезный эндокардит стент-клапана «Core Valve-26» (вегетации на створках из ксеноперикарда): а – желудочковая поверхность протеза; б – аортальная поверхность протеза

Fig. 3. Prosthetic valve endocarditis affecting the CoreValve 26 stent (vegetation on xenopericardial flaps): а – ventricular surface of the valve; б – aortic surface of the valve

ного протеза. Недостаточность АК. НК 2А. ФК 3. Операция: репротезирование АК биопротезом «БиоЛАБ-22» из мини-стернотомии (рис. 5). Время ИК – 151 минута. Пережатие аорты – 85 минут. Гладкий п/о период, выписка на 9-е сутки.

**Пациент 5.** Диагноз: состояние п/о TAVI Boston Scientific Acurate neo-25. Ранний протезный эндокардит аортального протеза, активная фаза. Недостаточность АК (рис. 6). НК 2А. ФК 4. Операция: протезирование корня аорты девитализированным аллогraftом, имплантация 2-камерного ЭКС. Время ИК – 194 минут. Пережатие аорты – 140 минут. Гладкий п/о период, выписка на 16-е сутки.

**Пациент 6.** Диагноз: состояние п/о биопротезирования АК Mitroflow, репротезирование АК по методике TAVI CoreValve 23 в условиях ЭКМО для предотвращения послеоперационного осложнения у больной с критическим нарушением гемодинамики (интраоперационная желудочковая тахикардия). Структурная дегенерация протеза по типу кальциноза (рис. 7). НК 2А. ФК 2. Операция репротезирования АК «Карбоникс-22».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На госпитальном этапе умер 1 пациент от острой сердечной недостаточности. Больной № 3 с декомпенсацией сердечной недостаточности был

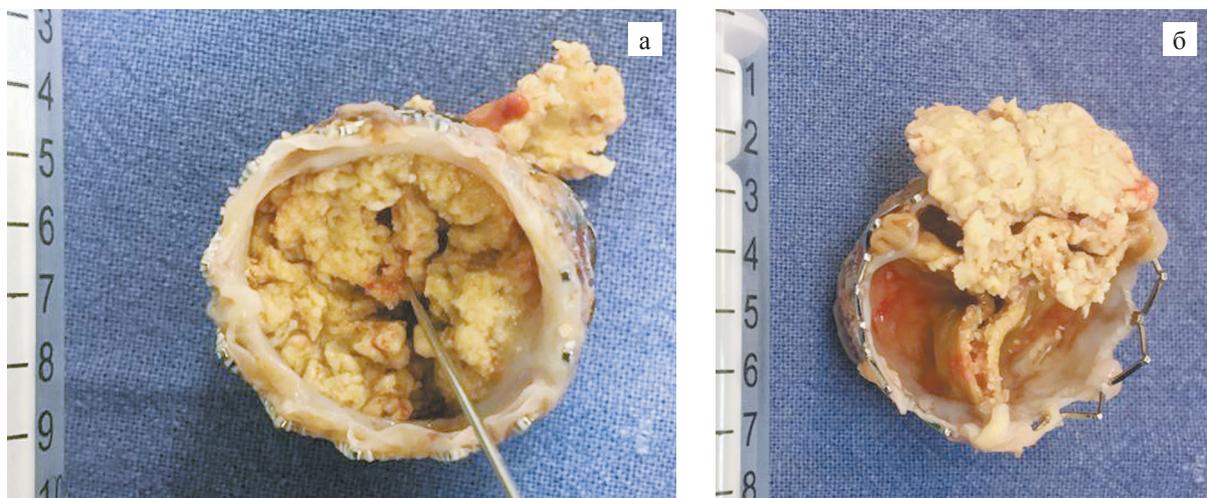


Рис. 4. Протезный эндокардит стент-клапана Edwards Sapien-29: а – желудочковая поверхность протеза; б – аортальная поверхность протеза

Fig. 4. Prosthetic valve endocarditis affecting the Edwards Sapien-29 valve stent: а – ventricular surface of the valve; б – aortic surface of the valve

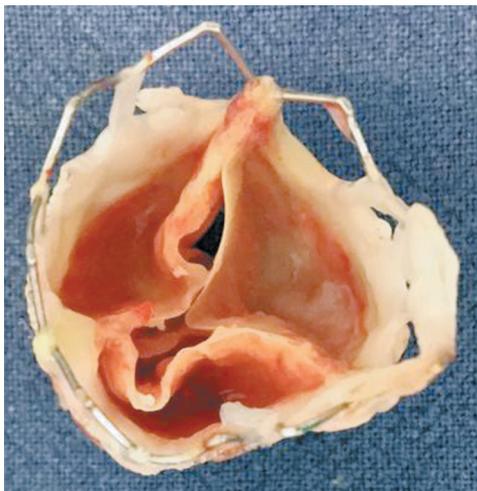


Рис. 5. Эксплантированный стент-клапан «МедЛАБ КТ-27» (плоские вегетации на створках из ПТФЭ)

Fig. 5. Explanted MedLAB KT 27 valve stent (flat vegetations on PTFE flaps)

взят на операцию по витальным показаниям с уже развившейся полиорганной недостаточностью. EUROScore II – 87%. Для предупреждения и восполнения кровопотери на всех операциях использован аппарат «Cell-Saver». Кровопотеря по дренажам в первые сутки составила в среднем 500 мл (350–750). Длительность ИВЛ в среднем составила 23 [13 : 682] часа. Пролонгированная вентиляция проводилась у больной № 3 по причине неврологического дефицита и развития сердечной недостаточности. Пребывание в ОРИТ 4,5 (1,3–30) суток.

У трех пациентов ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Среднее время нахождения в стационаре составило 14 дней. У пациентов с активной формой протезного эндокардита проводился 6-недельный курс антибиотикотерапии. На момент выписки у 3 пациентов регистрировался синусовый ритм, у 1 пациента постоянная форма фибрилляции предсердий, у 1 – навязка от постоперационной

янного ЭКС. Функция имплантированных протезов была удовлетворительной.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Разработка и внедрение в клинику альтернативных методик (TAVI, баллонная вальвулопластика) лечения стеноза АК у пациентов с высоким хирургическим риском и неоперабельных пациентов (STS 7–11%, EuroSCORE II 18–29%) показали свою безопасность и стабильные результаты в различные сроки после операции [1]. Однако зачастую расширение показаний к применению транскатетерных процедур является примером коммерческой выгоды без углубленного обсуждения каждого конкретного

клинического случая. Решение об их выполнении должно приниматься и обсуждаться группой врачей различных специальностей [2].

Ретроспективный анализ MedPAR (Medicare Provider Analysis and Review), обобщивший данные с 2009-го по 2015 г. у пациентов с изолированным стенозом АК, показал рост количества вмешательств на АК на 14,4% в год (с 22 076 в 2009 г. до 49 362 в 2015 г.). При сопоставлении количества выполненных операций (традиционное протезирование АК и TAVI) наблюдается тенденция к увеличению катетерных процедур, которые к концу исследования составили 46% от всех вмешательств на АК. Также авторы подчеркнули тенденцию к снижению гос-

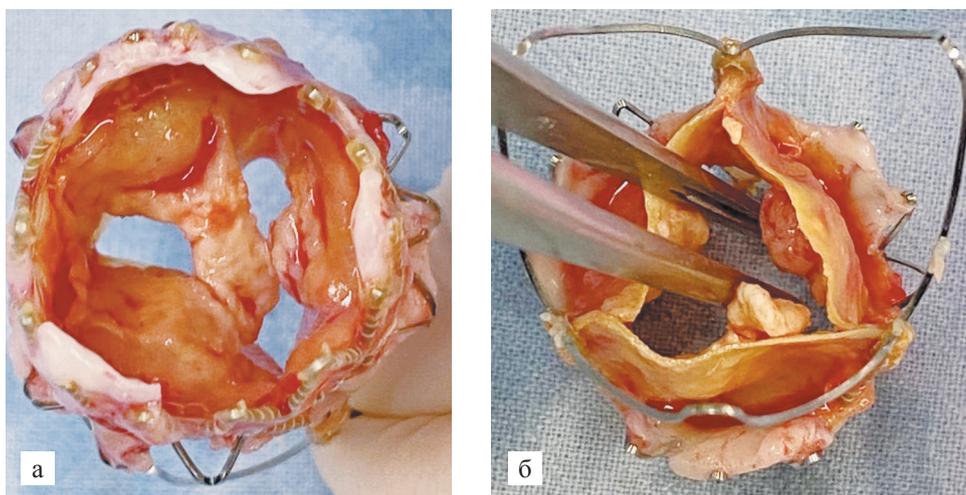


Рис. 6. Протезный эндокардит стент-клапана Boston Scientific Acurate neo-25: а – желудочковая поверхность протеза; б – аортальная поверхность протеза

Fig. 6. Prosthetic valve endocarditis affecting the Boston Scientific Acurate neo-25 valve stent: а – ventricular surface of the valve; б – aortic surface of the valve

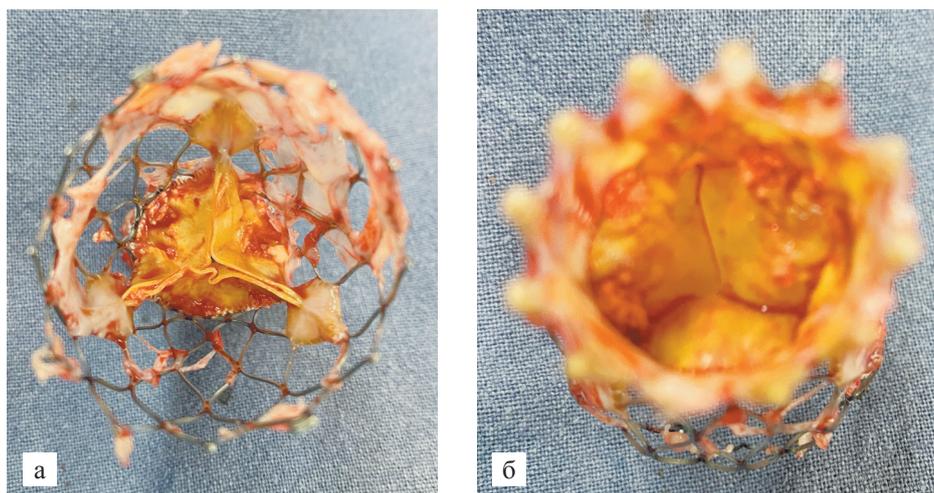


Рис. 7. Структурная дегенерация стент-клапана CoreValve 23: а – желудочковая поверхность протеза; б – аортальная поверхность протеза

Fig. 7. Structural degeneration of the CoreValve 23 valve stent: а – ventricular surface of the valve; б – aortic surface of the valve

питальной, 30- и 90-дневной летальности, которые составили 2,69; 4,46; 6,66% соответственно. Однако 90-дневная летальность в группе TAVI остается высокой и составляет 8,37%, а частота инфекционного эндокардита составляет 2,4–2,7% [3].

Инфекционный эндокардит после TAVI представляет собой опасное для жизни осложнение, с высокой госпитальной и годичной летальностью. Ранняя диагностика имеет первостепенное значение для назначения соответствующего лечения во избежание негативных клинических исходов. По данным Международного регистра TAVI, частота протезного эндокардита варьирует от 0,3 до 1,2% пациента в год. В качестве независимых предикторов авторы выделили использование саморасширяющихся стент-клапанов и интубацию во время операции. В 76% случаев доступ осуществлялся трансфеморальным путем. Авторы также отмечают высокую госпитальную летальность (47%), как на момент выполнения TAVI, так и при повторных операциях. Такие результаты связаны с исходной тяжестью и возрастом больных [4]. В нашем материале описано четыре клинических случая раннего протезного эндокардита после транскатетерной имплантации АК, и следует сказать, несмотря на определенные трудности интерпретации диагноза «протезный эндокардит», особенно в случае с имплантированным протезом «CoreValve», применение активной хирургической тактики с применением традиционной хирургии в сочетании с антибиотикотерапией показало свою целесообразность и эффективность у данной тяжелой категории повторных больных.

Объединенный анализ рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n = 61), включающий 8969 пациентов за период с 2012-го по 2020 г., не выявил значимой разницы в конечной точке, смертельных случаев от сердечно-сосудистых причин. Положительный эффект наблюдался в суррогатных контрольных точках, таких как кровотечения, фибрилляция предсердий после операции, ухудшающих качество жизни, почечная недостаточность, инсульты и продолжительность нахождения в стационаре. Метаанализ продемонстрировал отсутствие какой-либо значимой разницы в летальности в раннем послеоперационном и средне-отдаленном периоде, более того, к 5-му году летальность в группе TAVI увеличилась на 15% (ОР 1,11, 95% ДИ 1,01–1,23,  $p = 0,04$ ,  $I^2 0\%$ ;  $n = 3761$ ) [5–8]. Летальность на ранних после операции сроках, возможно, объясняется возникновением таких событий, как инсульты (2-й год исследования ОР 0,88, 95% ДИ от 0,67 до 1,16,  $p = 0,37$ ,  $I^2 48\%$ ; 6 исследований,  $n = 6$ , 453 пациента) [5–9], кровотечения (сообщается о уменьшении на 64% больших кровотечений в пользу TAVI, эта тенденция сохраняется вплоть до 5-го года, где значение составляет

20%). К 5-му году наблюдаемый эффект смещается в сторону благоприятного прогноза хирургического протезирования аортального клапана.

В плане хирургических аспектов данная методика имеет ряд ограничений, связанных с технической стороной [10–12], вследствие чего увеличивается число повторных вмешательств (включая «клапан в клапан») и частота госпитализаций (рис. 8). Исследование PORTICO [13] показало, что независимыми предикторами ухудшения гемодинамики протеза являются отсутствие антикоагулянтной терапии, процедура «клапан в клапан», использование протеза меньше 23-го размера, высокий ИМТ. Данная гипотеза подтверждается тем, что проблема, связанная с тромбозом створки протеза, решалась длительным приемом варфарина.

Инфекционный эндокардит как наиболее опасное осложнение в сроках до 30 дней показывает существенное снижение в группе с TAVI, дальнейшее наблюдение показывает, что данный эффект не имеет никаких различий и к 5-му году средневзвешенное значение достигает значения ОР 1,34 (95% ДИ 0,87–2,05,  $p = 0,18$ ,  $I^2 0\%$ ; 4 исследования,  $n = 3,761$ ) [1, 14–16], а в относительном значении количество случаев инфекционного эндокардита возрастает на 134%.

Однако такие данные должны настораживать. Объединенный анализ 6 когортных исследований продемонстрировал, что лица с ранним протезным эндокардитом были моложе ( $73,5 \pm 4,2$  против  $79,9 \pm 3,24$ ,  $p < 0,001$ ), а также выявил наиболее значимые факторы риска, такие как пол (ОР 1,24, 95% ДИ от 1,15 до 1,33), интубация (ОР 2,99, 95% ДИ от 2,73 до 3,28), хроническая болезнь почек (ОР 5,19, 95% ДИ от 4,16 до 6,47). Медиана развития инфекционного эндокардита варьирует от 1 до 9,4 мес. [17–20]. Анализ продемонстрировал, что только 22,3% были подвергнуты повторной операции, остальная часть была пролечена консервативно (77,7%). Общая смертность составила 38,3%. Смертность в группах хирургического вмешательства и лечения антибиотиками составила 16,7 и 37,4% ( $p < 0,05$ ) [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определения тактики хирургического лечения дегенеративных пороков аортального клапана в условиях современных реалий с развитием и широким доступом эндоваскулярных пособий необходимо придерживаться точки зрения прагматичности, когда цель и средства должны быть оправданы. В эпоху насыщенного информационного потока и осведомленности пациентов необходимо четко определять показания к выбору метода. Выполнение TAVI должно осуществляться в передовых центрах для возможного устранения развившегося осложнения,

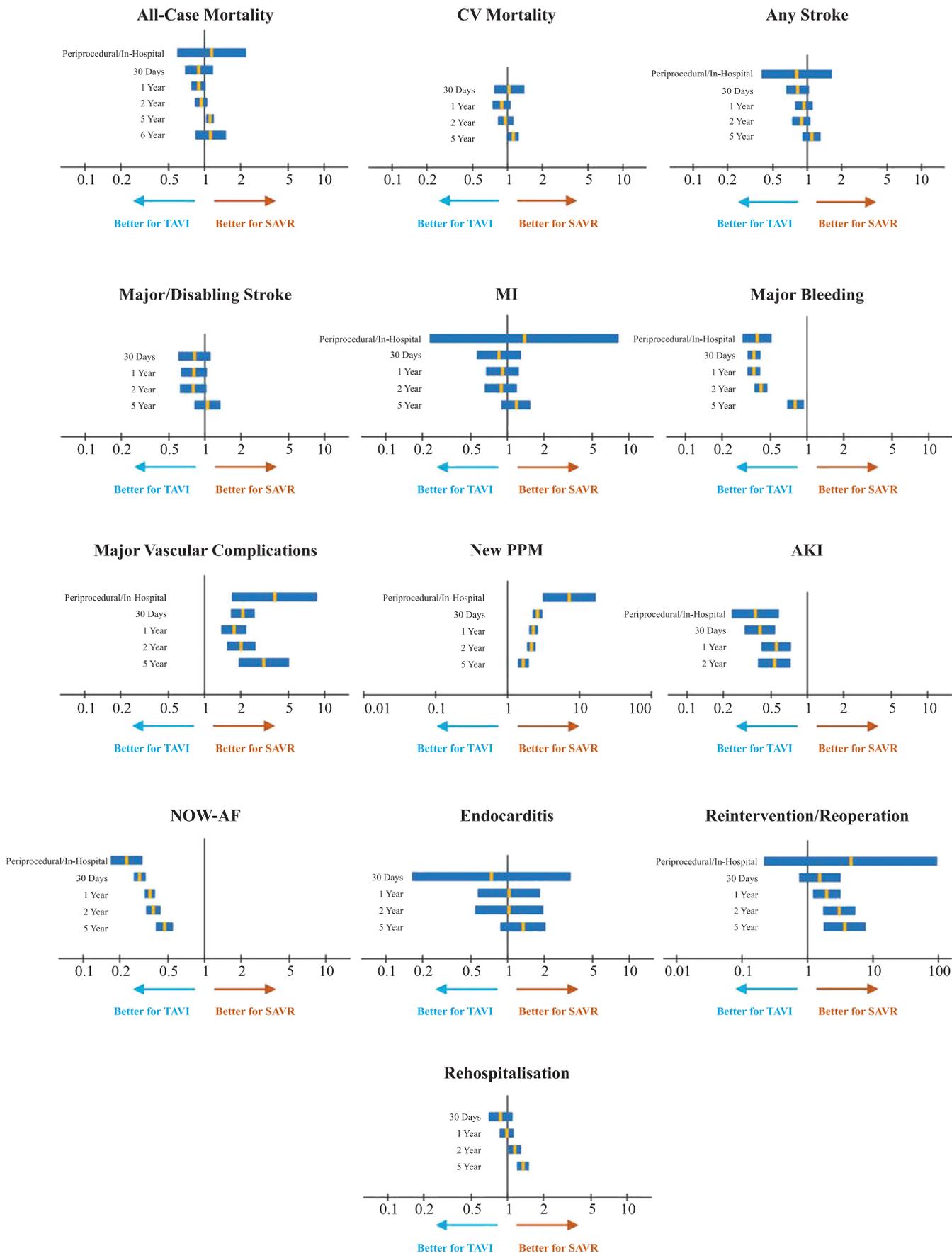


Рис. 8. Объединенные данные результатов РКИ [22]

Fig. 8. Data pooled from randomized controlled trials (RCT) results [22]

а принятие решения для выбора в пользу того или иного метода должно опираться на такие показатели, как долговечность протеза, ожидаемая продолжительность жизни, а не классический подход, опирающийся на современные шкалы стратификации риска и анатомические особенности.

Такие смертельные осложнения, как протезный эндокардит, у данной категории больных сопряжены с колоссальным риском летальности, однако только комбинация хирургического лечения и консервативная терапия могут предоставить прогнозируемый результат и возможность излечения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21; 38 (36): 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10; 63 (22): e57–e185; doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
3. Culler SD, Cohen DJ, Brown PP, Kugelmass AD, Reynolds MR, Ambrose K et al. Trends in Aortic Valve Replacement Procedures Between 2009 and 2015: Has Transcatheter Aortic Valve Replacement Made a Difference? *Ann Thorac Surg*. 2018 Apr; 105 (4): 1137–1143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.10.057>.
4. Amat-Santos IJ, Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, Kapadia S, Lerakis S, Cheema AN et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: results from a large multicenter registry. *Circulation*. 2015 May 5; 131 (18): 1566–1574. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014089. PMID: 25753535.
5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28; 374 (17): 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>.
6. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8; 370 (19): 1790–1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590>.
7. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26; 65 (20): 2184–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.014>.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9; 364 (23): 2187–2198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6; 376 (14): 1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
10. de Buhr W, Pfeifer S, Slotta-Huspenina J, Wintermantel E, Lutter G, Goetz WA. Impairment of pericardial leaflet structure from balloon-expanded valved stents. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun; 143 (6): 1417–1421. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.11.001>.
11. Amahzoune B, Bruneval P, Allam B, Lafont A, Fabiani JN, Zegdi R. Traumatic leaflet injury during the use of percutaneous valves: a comparative study of balloon- and self-expandable valved stents. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Mar; 43 (3): 488–493. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs359>.
12. Alavi SH, Groves EM, Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *Ann Thorac Surg*. Apr; 97 (4): 1260–1266. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.11.009.
13. Del Trigo M, Muñoz-García AJ, Wijeyundera HC, Nombela-Franco L, Cheema AN, Gutierrez E et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16; 67 (6): 644–655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.097>.
14. Bonow RO, Brown AS, Gillam LD, Kapadia SR, Kavinsky CJ, Lindman BR et al. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 appropriate use criteria for the treatment of patients with severe aortic stenosis: a report of the American College of cardiology appropriate use criteria Task force, American association for thoracic surgery, American heart association, American Society of echocardiography, European association for Cardio-Thoracic surgery, heart valve Society, society of cardiovascular Anesthesiologists, Society for cardiovascular angiography and interventions, society of cardiovascular computed tomography, Society for cardiovascular magnetic resonance, and society of thoracic surgeons. *J Am Soc Echocardiogr*. 18 Feb; 31 (2): 117–147. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.020.
15. Barili F, Freemantle N, Pillozzi Casado A, Rinaldi M, Folliguet T, Musumeci F et al. Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan–Meier-derived individual patient data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020 Aug 1; 58 (2): 221–229. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa087>.
16. Wang D, Huang L, Zhang Y, Cheng Z, Zhang X, Ren P et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: comparison of results from randomized controlled trials and real-world data. *Braz J Cardiovasc Surg*.

- 2020 Jun 1; 35 (3): 346–367. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0288. PMID: 32549107; PMCID: PMC7299574.
17. *Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J et al.* Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Apr; 31 (4): 330–337. doi: 10.1086/651304. PMID: 20175687. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175687>.
  18. *Gallouche M, Barone-Rochette G, Pavese P, Bertrand B, Vanzetto G, Bouvaist H et al.* Incidence and prevention of infective endocarditis and bacteraemia after transcatheter aortic valve implantation in a French university hospital: a retrospective study. *J Hosp Infect.* 2018 May; 99 (1): 94–97. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.013. PMID: 29191610. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191610>.
  19. *Martínez-Sellés M, Bouza E, Díez-Villanueva P, Valerio M, Fariñas MC, Muñoz-García AJ et al.* Incidence and clinical impact of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2016 Feb; 11 (10): 1180–1187. doi: 10.4244/EIJY15M02\_05. PMID: 25671426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671426>.
  20. *Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T et al.* Association between transcatheter aortic valve replacement and subsequent infective endocarditis and in-hospital death. *JAMA.* 2016 Sep 13; 316 (10): 1083–1092. doi: 10.1001/jama.2016.12347. PMID: 27623462. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623462>.
  21. *Tinica G, Tarus A, Enache M, Artene B, Rotaru I, Băcusca A, Burlacu A.* Infective endocarditis after TAVI: a meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Jun 30; 21 (2): 263–274. doi: 10.31083/j.rcm.2020.02.68. PMID: 32706214.
  22. *Swift SL, Puehler T, Misso K, Lang SH, Forbes C, Kleijnen J et al.* Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Dec 6; 11 (12): e054222. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054222>.

Статья поступила в редакцию 14.06.2023 г.

The article was submitted to the journal on 14.06.2023

## 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<sup>1,2</sup>, А.В. Аксенова<sup>1</sup>, А.А. Улыбышева<sup>1,3</sup>, Н.П. Можейко<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1</sup>, В.И. Орлов<sup>1</sup>, Е.А. Стаханова<sup>1</sup>, А.О. Шевченко<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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<sup>1,2</sup>, A.V. Aksyonova<sup>1</sup>, A.A. Ulybysheva<sup>1,3</sup>, N.P. Mozheiko<sup>1</sup>, E.A. Nikitina<sup>1</sup>, V.I. Orlov<sup>1</sup>, E.A. Stakhanova<sup>1</sup>, A.O. Shevchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> 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](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](mailto: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](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](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел. 8 (499) 193-87-62

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.  
E-mail: dim\_vel@mail.ru*

*Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, новый корпус, 9-й этаж, ученый секретарь – д. м. н. Великий Дмитрий Алексеевич).*

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 31.08.23.

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 \_\_\_\_